

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE

WO 9608483A1

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 317/46, C07C 309/76, 309/73, 309/75, 309/77, 309/65, 311/21, 69/92, 233/87, C07D 215/36, 261/10, 333/42, 413/04, 405/12, 413/12</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/08483</b> (43) Date de publication internationale: 21 mars 1996 (21.03.96)
--	-----------	---

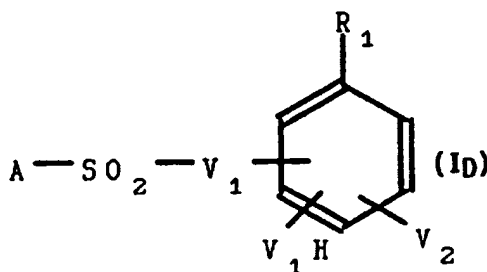
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01185 (22) Date de dépôt international: 15 septembre 1995 (15.09.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/11063                      16 septembre 1994 (16.09.94)      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FORTIN, Michel [FR/FR]; 12, Passage Cottin, F-75018 Paris (FR). HAESSLEIN, Jean-Luc [FR/FR]; 72, rue du Général-de-Gaulle, F-77181 Courtry (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).	(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.
---	--

(54) Title: GALLIC ACID DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Titre: DERIVES DE L'ACIDE GALLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS

## (57) Abstract

Products of formula (Id), in which R<sub>1</sub> is hydrogen, carboxy, formyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carbamoyl, N-alkyl-carbamoyl, NNdialkylcarbamoyl, alkoxy-carbothioate or alkylcarbonyl, V<sub>1</sub> is oxygen or -NH-, V<sub>2</sub> is -V<sub>1</sub>H or hydrogen and A is optionally substituted alkyl or aryl, the products of formula (Id) being in all the possible isomeric forms. The invention also concerns the acid addition salts and bases of the products of formula (Id).



## (57) Abrégé

L'invention a pour objet les produits de formule (Id), dans laquelle R<sub>1</sub> représente hydrogène, carboxy, formyle, alkyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, carbamoyle, N-alkyl-carbamoyle, NNdialkylcarbamoyle, alkoxy-carbothioate ou alkylcarbonyle, V<sub>1</sub> représente oxygène ou -NH-, V<sub>2</sub> représente -V<sub>1</sub>H ou hydrogène et A représente alkyle ou aryle éventuellement substitués, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases desdits produits de formule (Id).

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

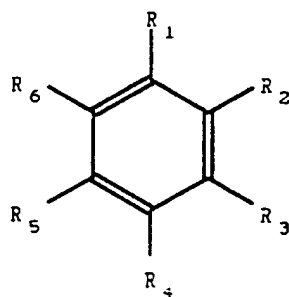
# Dérivés de l'acide gallique, leur procédé de préparation et leur application à titre de médicaments

5

La présente invention concerne une nouvelle application des dérivés de l'acide gallique, de nouveaux dérivés, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, 10 leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention a pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) :

15



(I)

20

dans laquelle  $R_1$  représente :

- l'atome d'hydrogène
- 25 - le radical formyle
- un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, carbonyle, amino, amino substitué,
- 30 carbamoyle et carbamoyle substitué,
- un radical aryle éventuellement substitué,
- les radicaux mercapto, alkylthio, arylthio,
- les radicaux alkylcarbonyloxy ou phénylcarbonyloxy,
- le radical carboxy libre ou salifié,
- 35 - le radical  $C-R_7$



dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre et

$R_7$  représente un radical alkyle, alcoxy, phényle ou amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl, tous ces radicaux alkyl, alcoxy et phényle étant éventuellement substitués,

5  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que ou bien identiques ou différents, ils sont choisis parmi :

a) l'atome d'hydrogène,

b) le radical hydroxyle éventuellement substitué par un radical alkyle, aryle ou A-sulfonyl- dans lequel le radical A

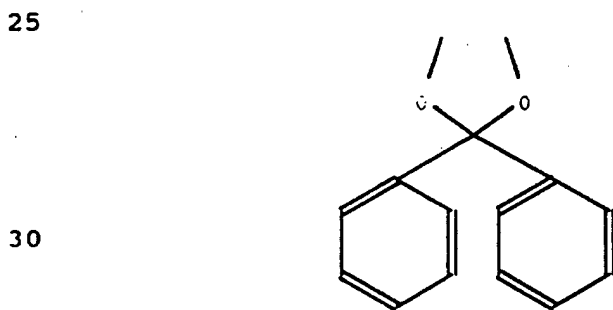
10 représente un radical alkyle ou aryle, tous les radicaux alkyle et aryle étant éventuellement substitués,

c) le radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle et A-sulfonyl- tel que défini ci-dessus, ou

15 bien l'un de  $R_3$  et  $R_5$  est choisi parmi les valeurs indiquées ci-dessus et les deux autres forment ensemble le radical



dans lequel n représente 1 ou 2, ou le radical



$R_2$  et  $R_6$ , identiques ou différents entre eux et de  $R_5$ , sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_5$  et les

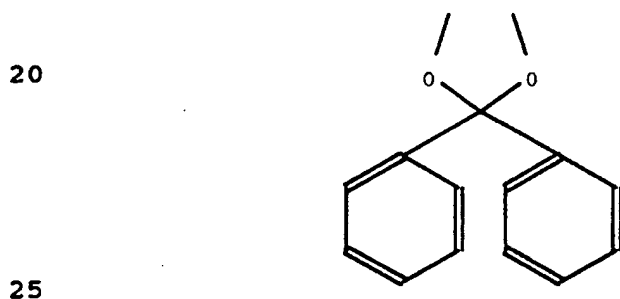
35 radicaux nitro, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié et les radicaux alkyl éventuellement substitués par un radical hydroxyle, alcoxy ou aryle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques,

énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

5 Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus sont de préférence tels que deux au moins de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ou bien, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydroxyle et amino, ces radicaux hydroxyle et amino étant éventuellement substitués ainsi qu'il est indiqué  
10 ci-dessus, ou bien forment ensemble l'un des radicaux



ou



tels que définis ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

30

Les radicaux alkyle, alcoxy et aryle tels que définis ci-dessus et ci-après sont éventuellement substitués par, de préférence, un ou plusieurs substituants choisis parmi les  
35 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; alkyl ; alcoxy ; cyano ; nitro ; carbamoyle ; trifluorométhyle ; trifluorométhoxy ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino

éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl ;  
acylamino ; arylcarbonyle ; alkylcarbonyle ; pyridinyl,  
isoxazolyl et phényl éventuellement substitués par un ou  
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les  
5 radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, carboxy libre, salifié,  
estérifié ou amidifié et phényle lui-même éventuellement sub-  
stitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes  
d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano,  
nitro, carbonyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy et  
10 carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme alkyle désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,  
15 butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle et également pentyle, hexyle, isopentyle et isohexyle,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- 20 - le terme alcoxy désigne un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et désigne de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy, et également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire,
- le radical acyle désigne de préférence un radical ayant de  
25 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple le radical formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, et également le radical pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle,
- le radical aryle désigne un radical monocyclique comprenant  
30 5, 6 ou 7 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 14 chaînons, carbocyclique ou hétérocyclique, étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces  
35 radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents.

Comme exemples de tel radical aryle monocyclique, on

peut citer les radicaux phényle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyridyle tel que 2-pyridyle et 3-pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, triazolyle, tétrazolyle, tétrazolyle salifié, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; comme exemples de groupes condensés carbocycliques ou hétérocycliques contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer les radicaux naphtyl, benzothiényl tel que 3-benzothiényl, benzofuryl, benzopyrrolyl, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyl, indolyle, indolinyle, quinolyle ou isoquinolyle, purinyle, - le terme arylalkyle ou alkyle substitué par aryle désigne des radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle et aryle peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux ; comme exemples de tels radicaux arylalkyle, on peut citer les radicaux benzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtylméthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que 2-thiénylméthyle, furylméthyle tel que furfuryl, pyridylméthyle, pyridyléthyle, pyrimidylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté par méthyle tout aussi également que par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans les radicaux phénylalkyle tel que phényléthyle, phénylpropyle ou phénylbutyle ; - le terme radical arylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle représente les radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans phénylthio, pyridylthio ou pyrimidylthio, imidazolylthio ou N-méthylimidazolylthio, - le terme radical alkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus : on peut citer par exemple méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis par exemple parmi ceux définis ci-dessus ; parmi ces substituants, on



peut citer à titre d'exemple et de façon non exhaustive les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, amino, alcoxy et aryle tel que par exemple dans les radicaux trifluorométhylthio, trifluoroéthylthio ou encore pentafluoroéthylthio, 5 benzylthio ou phénéthylthio.

Dans tous les radicaux définis ci-dessus, les atomes de soufre peuvent ne pas être oxydés comme dans les radicaux alkylthio et arylthio, ou au contraire être oxydés pour donner les radicaux alkylsulfinyle, arylsulfinyle, alkyl- 10 sulfonyle ou arylsulfonyle dans lesquels les radicaux alkyle et aryle ont les valeurs indiquées ci-dessus. On peut citer par exemple les radicaux méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyle ou éthylsulfonyle, phénylsulfinyle ou phénylsulfonyle.

15 Lorsque le radical alkyle tel que défini ci-dessus est substitué par un ou plusieurs radicaux choisis pour les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkylthio, carbamoyl tels que définis ci-dessus, il peut représenter par exemple les radicaux bromoéthyle, trifluorométhyl- 20 le, trifluoroéthyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle, propyloxypropyle, propylthiopropyle, propylthioéthyle, méthylthiométhyle, carbamoylméthyle ou carbamoyléthyle.

Le radical carbonyle désigne les radicaux alkylcarbonyle 25 et arylcarbonyle dans lesquels les radicaux alkyle et aryle sont tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués. On peut ainsi citer par exemple les radicaux méthylcarbonyle, éthylecarbonyle, benzylcarbonyle, phényléthylcarbonyle, phénylcarbonyle, éventuellement substitué comme par exemple dans 30 nitrophénylcarbonyle.

Le radical hydroxyle substitué peut être par exemple :

- le radical aryloxy qui désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans phénoxy,
- 35 - le radical arylalcoxy qui désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle et le radical alcoxy représentent les radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans benzyloxy ou phényléthoxy,

- le radical acyloxy qui désigne par exemple un radical dans lequel le radical acyle a les valeurs indiquées ci-dessus désigne de préférence un radical formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy ou benzoyloxy,
- 5 - le radical alcoxy tel que défini ci-dessus éventuellement substitué comme par exemple dans hydroxyalcoxy et notamment hydroxyéthoxy
- le radical haloalcoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alcoxy est tel que défini ci-dessus et peut renfermer
- 10 un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromoéthoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy ou encore pentafluoroéthoxy,

Le radical hydroxyle peut également être substitué par un groupement protecteur connu de l'homme du métier dans la

15 chimie des phénols et, en particulier, ceux cités dans l'ouvrage de référence "Protective Groups in Organic synthesis" de Th. Green. (John Wiley et Sons Ed.).

Les radicaux carbamoyle et amino que peuvent représenter ou porter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des

20 radicaux définis dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, désignent des radicaux non substitués ou substitués notamment par les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner les radicaux monoalkyl- ou dialkyl-amino ou -carbamoyle dans lesquels les radicaux alkyles sont éventuel-

25 lement substitués et tels que définis ci-dessus et ci-après.

A titre d'exemple et de façon non exhaustive :

- le radical carbamoyle substitué désigne les groupes N-monoalkyl tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle ; N,N-dialkyl carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; N-(hydroxyalkyl carbamoyle, tel que N-(hydroxyéthyl) carbamoyle ; phénylcarbamoyle ; pyridylcarbamoyle ; benzylcarbamoyle ; N-méthyl N-phénylcarbamoyle ; pyridylméthylcarbamoyle.
- le radical amino substitué désigne les radicaux méthylami-
- 35 no, éthylamino, isopropylamino, diméthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino ces radicaux étant éventuellement substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, comme par exemple dans hydroxyalkylamino ou alcoxyalkylamino tels que méthoxy-

méthylamino, méthoxyéthylamino ou éthoxyéthylamino.

Le radical amino substitué peut être aussi un radical alcoxycarbonylamino, tel que notamment tert-butyloxycarbonylamino ou benzyloxycarbonylamino ou un radical acylamino dans lequel le radical acyl représente un radical alkylcarbonyle ou arylcarbonyle tels que notamment dans les radicaux acétylamino ou benzoylamino.

Les radicaux amino et carbamoyle peuvent encore notamment être substitués par un ou deux acides aminés choisis parmi les 20 acides aminés naturels tels que notamment la proline ou par exemple la glycine, l'alanine, la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine ou l'un des autres acides aminés naturels connus de l'homme de métier.

Les radicaux hydroxyle, amino et carbamoyle peuvent notamment être substitués par les radicaux alcényles tels que allyle, alcanoyle tel que pivaloyle, aryle, arylalkyle, et A-sulfonyl- tels que définis ci-dessus et ci-après.

On peut citer notamment les radicaux arylsulfonyloxy et arylsulfonylamino dans lesquels le radical arylsulfonyle représente par exemple, le radical paratoluène sulfonyle.

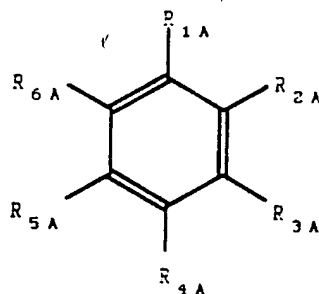
Les radicaux carbocycliques ou hétérocycliques qui peuvent constituer des substituants des radicaux hydroxyle, amino ou carbamoyle et également des radicaux alkyle et alcoxy peuvent être les radicaux aryle tels que définis ci-dessus mais également des radicaux partiellement ou totalement saturés, ces radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi de tels substituants, on peut citer notamment les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle, naphtyle, indolyle, indolinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification obtenus avec des bases minérales on peut citer, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou avec des bases organiques on peut citer, par
- 5 exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- 10 - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les
- 15 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.
- 20 Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succini-
- 25 que, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.
- 30 L'invention a notamment pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (I<sub>A</sub>) :

5

(I<sub>A</sub>)

dans laquelle R<sub>1A</sub> représente

10 - l'atome d'hydrogène

- le radical formyle

- un radical alkyl éventuellement substitué par un radical hydroxyle ou alcoxy,

15 - le radical phényle, pyridyle, pyrimidyle, imidazole, oxazolinyle ou oxazolinyle,

- le radical carboxy libre ou salifié,

- un radical C-R<sub>7A</sub>



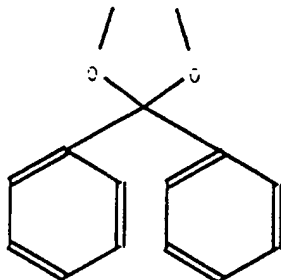
20 dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R<sub>7A</sub> représente un radical alkyle, alcoxy ou amino éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyl

R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> et R<sub>5A</sub> sont tels que deux d'entre eux :

soit identiques, représentent le radical hydroxyle,

25 soit consécutifs, forment ensemble un radical

30



soit sont choisis parmi les radicaux hydroxyle et amino éventuellement protégés ainsi qu'il est défini ci-après et l'autre de R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> et R<sub>5A</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical amino et le radical hydroxyle éventuellement substitué pour former les radicaux suivants :

- Q-alkyle-Aa

- Q-Aa,

- Q-SO<sub>2</sub>-Aa,

dans lesquels Q représente -O- ou -NR<sub>8</sub>- avec R<sub>8</sub> représente un  
5 atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Aa représente un  
radical alkyle ou aryle éventuellement substitués par un ou  
plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et  
les radicaux hydroxyle ; alkyl ; alcoxy ; cyano ; nitro ;  
carbamoyle ; trifluorométhyle ; trifluorométhoxy ; carboxy  
10 libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino éventuellement  
substitué par un ou deux radical alkyl ; acylamino ; arylcar-  
bonyle ; alkylcarbonyle ; pyridinyl, isoxazolyl et phényl  
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choi-  
sis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle,  
15 alkyl, alcoxy, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié  
et phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plu-  
sieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les  
radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano, nitro, carbonyle,  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy et carboxy libre, salifié,  
20 estérifié ou amidifié,

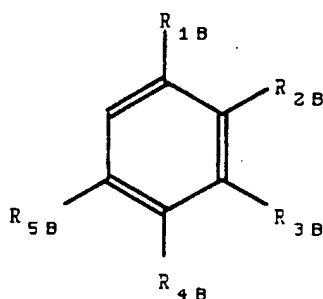
R<sub>2A</sub> et R<sub>6A</sub> identiques ou différents sont choisis parmi  
l'atome d'hydrogène et les radicaux arylalkyle et arylsulfo-  
nyloxy dans lesquels le radical aryle est éventuellement sub-  
stitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les  
25 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy,  
cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy  
libre, salifié, estérifié ou amidifié, phényl et amino éven-  
tuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl, lesdits  
produits de formule (I<sub>A</sub>) étant sous toutes les formes isomè-  
30 res racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles  
ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et  
organiques ou avec les bases minérales et organiques phar-  
maceutiquement acceptables desdits produits de formule (I<sub>A</sub>).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de  
35 médicaments, les produits de formule (I), telle que définie  
ci-dessus dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les signifi-  
cations indiquées ci-dessus et l'un au moins de R<sub>2</sub> et R<sub>6</sub>  
représente un atome d'hydrogène, lesdits produits de formule

(I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments les produits de formules (I) et (I<sub>A</sub>) telles que définies ci-dessus et répondant à la formule (I<sub>B</sub>) :

10

(I<sub>B</sub>)

15

dans laquelle R<sub>1B</sub> représente :

- l'atome d'hydrogène
- le radical formyle
- 20 - le radical méthyle, hydroxyméthyle ou méthoxyméthyle,
- le radical carboxy libre, estérifié par un radical alkyl, salifié ou amidifié en radical carbamoyle éventuellement substitué sur le radical amino par un ou deux radicaux alkyl,
- un radical alkylcarbonyle,
- 25 - le radical C-R<sub>7A</sub>



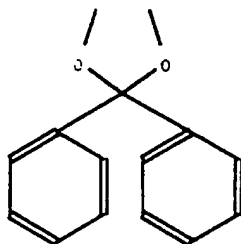
dans lequel R<sub>7A</sub> représente un radical alcoxy,

R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> sont tels que :

- 30 soit R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> sont identiques et représentent le radical hydroxyle,

soit R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> forment ensemble le radical :

35



soit  $R_{3B}$  et  $R_{4B}$  différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux amino et hydroxyle éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux alkyle, phénylsulfonyl et benzyl, les radicaux alkyl et phényl étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxyle ou alcoxy et le radical phényle étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

$R_{5B}$  représente :

- i) l'atome d'hydrogène,
- 10 ii) le radical hydroxyle éventuellement substitué en radical alcoxy ou arylsulfonyloxy dans lequel le radical aryle est choisi parmi :
  - le radical phényl éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et
  - 15 les radicaux hydroxyle ; alkyl ; alcoxy ; cyano ; nitro ; trifluorométhyle ; trifluorométhoxy ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl ; acylamino ; arylcarbonyle ; alkyl-carbonyle ; pyridinyl, isoxazolyl et phényl eux-mêmes éven-
  - 20 tuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié et phényle lui-même éventuellement substitué par les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano,
  - 25 nitro, carbonyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié
  - le radical quinolyle ;
  - le radical isoxazolyl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et
  - 30 thiényl ;
  - le radical pyrazolyle éventuellement substitué sur un atome de carbone ou d'azote par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène ;
  - le radical thiényl éventuellement substitué par un ou
  - 35 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, pyridinyl et isoxazolyl ;
  - le radical naphtyl ;
- iii) le radical amino éventuellement substitué par un radical



phénylsulfonyl ou benzoyl dans lesquels le radical phényle est éventuellement substitué par un radical alkyl,  $R_{2B}$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et le radical phénylsulfonyloxy dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué par un radical alkyl, lesdits produits de formule (I<sub>B</sub>) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I<sub>B</sub>).

L'invention a encore plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont les significations indiquées ci-dessus et  $R_3$  et  $R_4$  identiques représentent le radical hydroxyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus répondant aux formules suivantes :

- 3-O-tosyl gallate de méthyle,
- 3-O-tosyl gallate de propyle,
- 4-méthylbenzènesulfonate de (2,3-dihydroxyphényle).

L'invention a également pour objet les produits de formule (IN) correspondant aux produits de formule (I) telle que définie ci-dessus à l'exception :

- a) des produits dans lesquels  $R_1$  représente un radical alcoxycarbonyl,  $R_2$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène,  $R_4$  représente un radical hydroxyle éventuellement substitué par un radical méthyle, alkylsulfonyl, phénylsulfonyl, phénylalkylsulfonyl et alkylphénylsulfonyl et  $R_3$  et  $R_5$  sont identiques et représentent un radical hydroxyle éventuellement substitué par le radical benzyle, alkylsulfonyl, phénylsulfonyl, phénylalkylsulfonyl, alkylphénylsulfonyl ou méthyle comprenant au moins deux substituants,

b) et des produits dans lesquels deux de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ , consécutifs sur le cycle qui les porte, représentent un radical hydroxyle, les deux autres de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre

5 représente un radical hydroxyle, éventuellement protégé et  $R_1$  est choisi parmi :

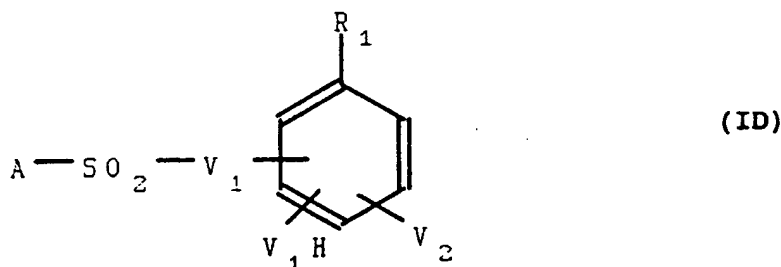
- l'atome d'hydrogène,
- le radical alkyl non substitué,
- le radical formyle et

10 - le radical carboxy libre ou estérifié, lesdits produits de formule (IN) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

15 desdits produits de formule (IN).

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (ID) :

20



25

dans laquelle  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène ou le radical carboxy libre ou estérifié, formyle, alkyle, hydroxyalkyle,

30 alcoxyalkyle, carbamoyle, N alkylcarbamoyle, NN-dialkylcarbamoyle, alcoxycarbothioate ou alkylcarbonyle,  $V_1$  représente un atome d'oxygène ou le radical  $-NH-$  et  $V_2$  représente  $-V_1H$  ou un atome d'hydrogène et A a la signification indiquée ci-dessus, lesdits produits de formule (ID) étant sous toutes

35 les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (ID).

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_5$  représente un radical arylsulfonyloxy, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 5 atomes d'halogène et les radicaux alkyl, alcoxy, cyano, amino, nitro, carboxy libre ou estérifié, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, phényle, pyridinyl et isoxazolyl, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi  
 10 que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits suivants :

- 15 - 2-(((2,3-dihydroxy 5-(méthoxycarbonyl) phényl) oxy) sulfonyl) benzoate de méthyle,  
 - 3,4-dihydroxy 5-(((2-(trifluorométhyl) phényl) sulfonyl) oxy) benzoate de méthyle,  
 - 3,4-dihydroxy 5-(((2-thiényle) sulfonyl) oxy) benzoate de  
 20 méthyle.

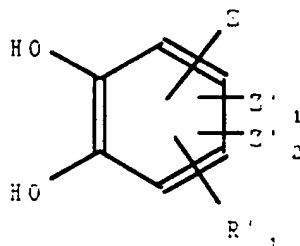
Les produits de formule (I) qui ne sont pas des produits de formule (IN) ou (ID) peuvent être préparés ainsi qu'il est indiqué notamment dans EP 0491600 ou BF 2.001.654

Les produits de formule (IN) ou (ID) peuvent être pré-  
 25 parés comme suit.

L'invention a ainsi également pour objet un procédé de préparation des produits de formules (IN) et (ID), telles que définies ci-dessus caractérisé en ce que

ou bien l'on traite un polyphénol de formule (II) :

30



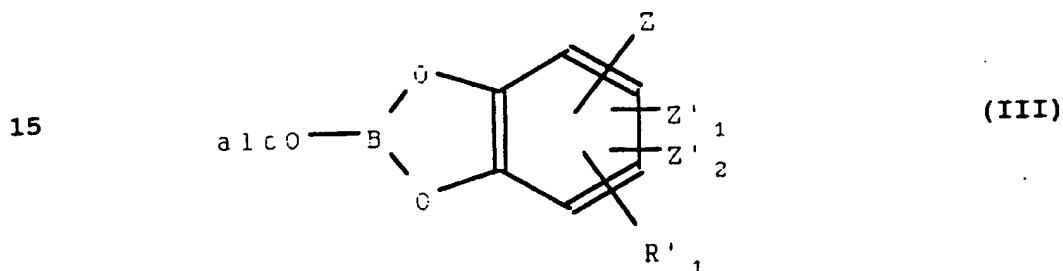
(II)

35

dans laquelle  $R'_1$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_1$  dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont

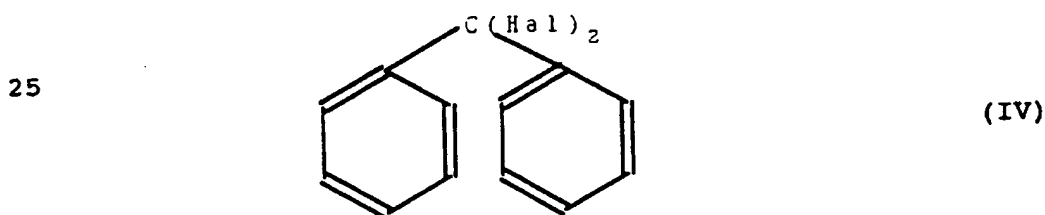
éventuellement protégées,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  représentent deux des radicaux  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  tels que définis ci-dessus dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et  $Z$  représente un radical hydroxyle ou un atome d'hydrogène.

soit par au moins deux équivalents d'une base dans des conditions aprotiques et anhydres pour obtenir le dianion correspondant, que l'on traite par un borate de trialkyle de formule  $B(Oalc)_3$ , dans laquelle  $alc$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :

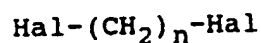


20 dans laquelle  $alc$ ,  $R'_1$ ,  $Z$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  sont définis comme précédemment

soit par le composé de formule (IV) ou (IV') :

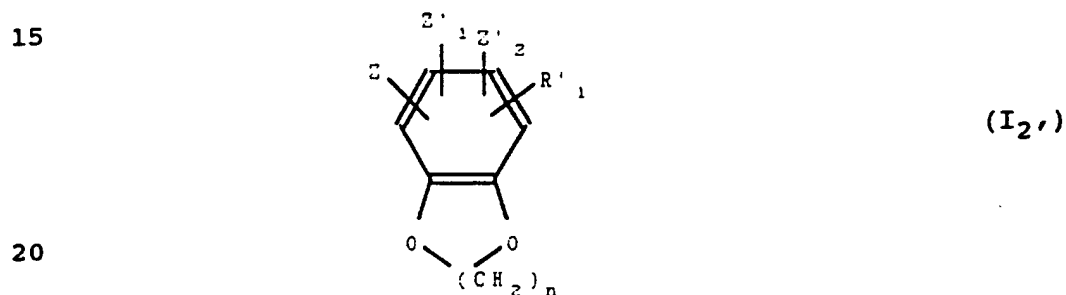
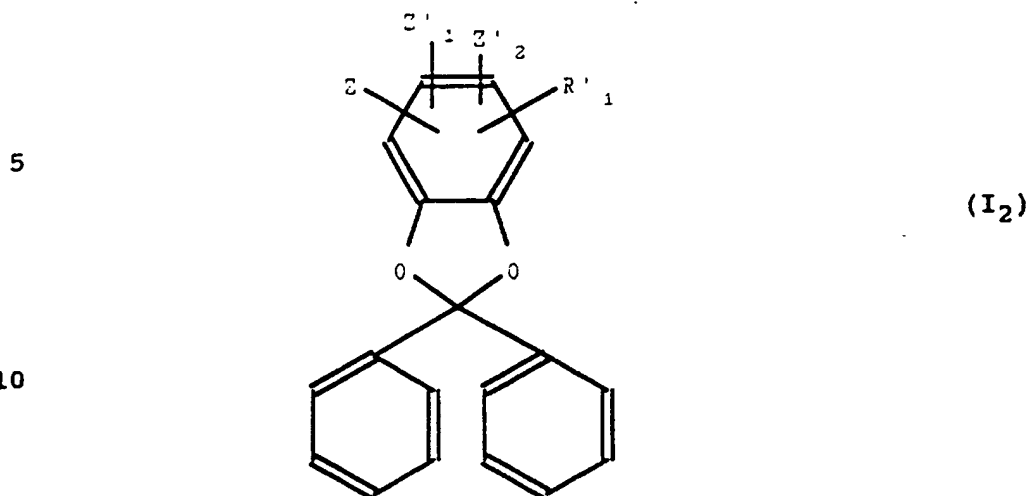


30



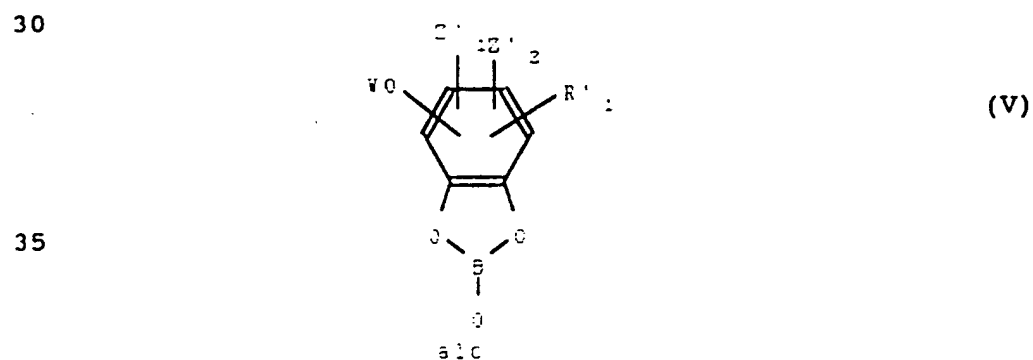
(IV')

dans lesquelles  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $n$  représente 1 à 3 pour obtenir le produit de formule (I<sub>2</sub>) ou (I<sub>2</sub>') :



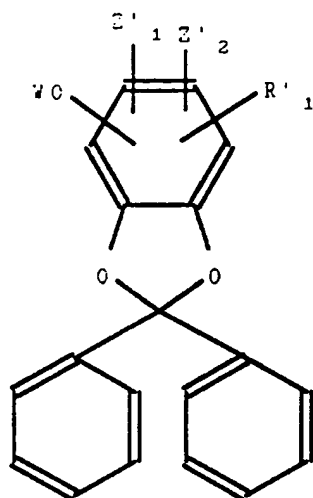
dans lesquelles R'<sub>1</sub>, Z, Z'<sub>1</sub>, n et Z'<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formules (III), (I<sub>2</sub>) et (I<sub>2</sub>,) que lorsque Z représente un radical hydroxyle l'on

25 traite éventuellement in situ par un réactif susceptible d'introduire un substituant W sur le radical hydroxy, pour obtenir respectivement le produit correspondant de formule (V), (I<sub>3</sub>) ou (I<sub>3</sub>,) :



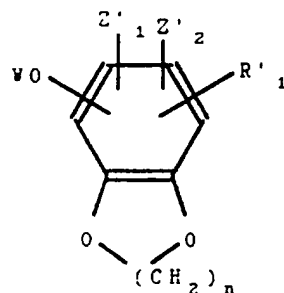
5

10

(I<sub>3</sub>)

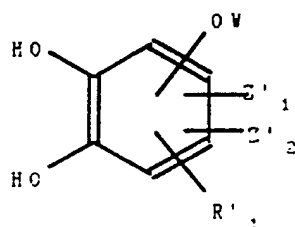
15

20

(I<sub>3</sub>')

dans laquelle W, Z'<sub>1</sub>, Z'<sub>2</sub>, alc, n et R'<sub>1</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on peut si désiré, hydrolyser en produit de formule (I<sub>1</sub>) :

25

(I<sub>1</sub>)

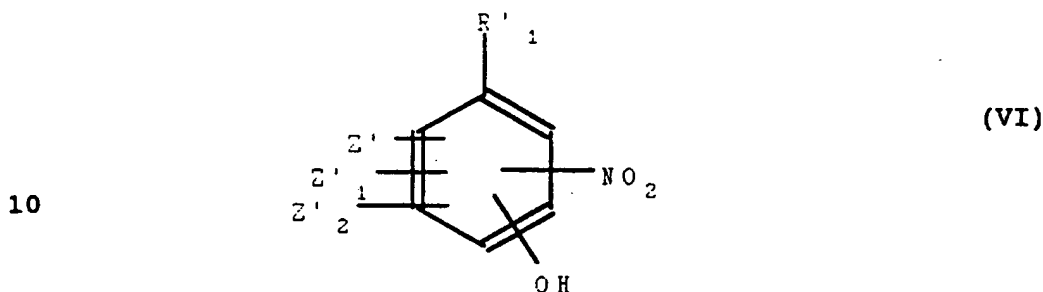
30

dans laquelle Z'<sub>1</sub>, Z'<sub>2</sub> et R'<sub>1</sub> ont les significations indiquées ci-dessus et W représente un substituant du radical hydroxyle,

35 soit par un agent salifiant pour salifier l'un des radicaux hydroxyle libre du produit de formule (II) et traiter ensuite in situ pour introduire un substituant sur le radical hydroxyle salifié, produit ainsi obtenu ou produit de formule

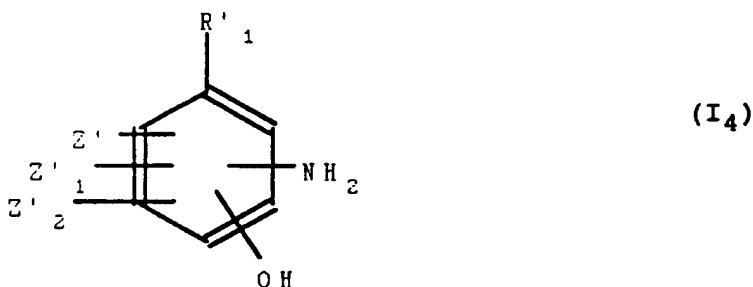
(II) que l'on traite éventuellement in situ pour introduire un substituant sur l'un ou, le cas échéant, plusieurs des radicaux hydroxyle libre,  
ou bien l'on traite un composé de formule (VI) :

5



dans laquelle Z' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle substitué et R'1, Z'1 et Z'2 ont les significations indiquées ci-dessus,  
 15 tions indiquées ci-dessus,  
 par un agent réducteur pour obtenir le produit de formule (I4) :

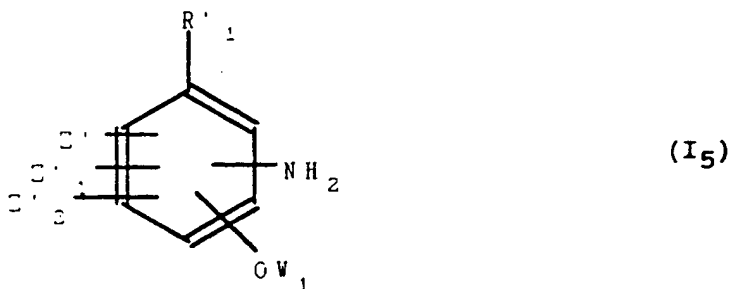
20



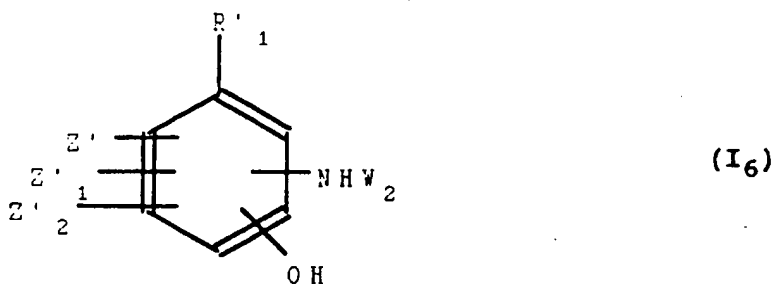
25

dans laquelle R'1, Z', Z'1 et Z'2 ont les significations indiquées ci-dessus que l'on traite éventuellement in situ pour introduire un substituant sur le radical hydroxy ou le radical amino pour obtenir les produits correspondants de  
 30 formule (I5) et (I6) :

35

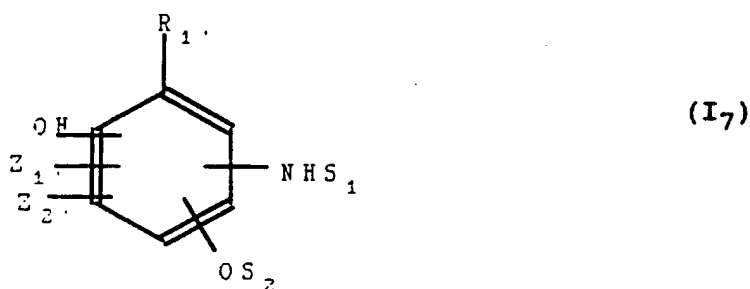


5



dans lesquelles  $R'_1$ ,  $Z'$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations  
 10 indiquées ci-dessus et  $W_1$  et  $W_2$  identiques ou différents,  
 représentent des substituants des radicaux hydroxyle et  
 amino,  
 produit de formules (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>) et (I<sub>6</sub>) que lorsque  $Z'$  repré-  
 sente un radical hydroxyle substitué l'on peut hydrolyser,  
 15 pour obtenir les produits de formule (I<sub>7</sub>) :

20

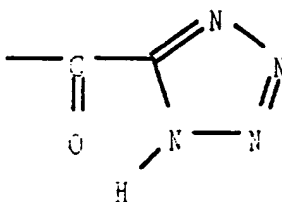


25 dans laquelle  $R'_1$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations indi-  
 quées ci-dessus et  $S_1$  et  $S_2$  représentent tous les deux un  
 atome d'hydrogène ou bien l'un un atome d'hydrogène et  
 l'autre le substituant  $W_1$  ou  $W_2$  tel que défini ci-dessus,  
 produits de formules (I<sub>1</sub>), (I<sub>2</sub>), (I<sub>3</sub>), (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>), (I<sub>6</sub>) et  
 30 (I<sub>7</sub>) qui peuvent être des produits de formule (IN) ou (ID) et  
 que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (IN) ou  
 (ID), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à  
 l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivan-  
 tes, dans un ordre quelconque :  
 35 a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-  
 tion acide,  
 c) une réaction de transformation de radical hydroxyalkyle



- en radical alkyle
- d) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,
- e) une réaction de transformation de la fonction cyano en
- 5 fonction acide,
- f) une réaction de transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- g) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- 10 h) une réaction de réduction du radical nitro en radical amino
- i) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 15 j) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- k) une réaction de transformation du radical formyle en radical carboxy estérifié
- l) une réaction de transformation du radical formyle en
- 20 radical carbamoyle,
- m) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- n) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,
- 25 o) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
- p) une réaction de transformation de fonction acide en fonction

30



- 35 q) une réaction de transformation de la fonction  $\beta$ -céto-sulfoxyde en fonction  $\alpha$ -céto thio ester,
- r) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

s) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,  
t) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

5 lesdits produits de formules (IN) et (ID) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de  
10 la façon suivante.

W, W<sub>1</sub> et W<sub>2</sub> représentent des substituants du radical hydroxyle en amino tels que définis ci-dessus et notamment des groupements protecteurs.

Le procédé qui consiste à faire réagir le produit de  
15 formule (II) telle que définie ci-dessus avec un borate pour obtenir le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus peut être réalisé en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou encore un organométallique tel que notamment un alkyllithium dans un solvant tel que le tétra-  
20 hydrofurane ou le diméthylformamide par un borate tel que notamment les borates de triméthyle et triéthyle ou encore de tripropyle, trisopropyle ou tributyle.

Dans les produits de formule (IV) et (IV'), les atomes d'halogène représentent de préférence les atomes de brome ou  
25 de chlore.

La réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec les composés de formules (IV) ou (IV') peut être réalisée à chaud par exemple dans du toluène ou du diméthylformamide ou encore en absence de solvant.

30 L'introduction d'un substituant sur le radical hydroxyle qui peut représenter Z dans les produits de formules (III), (I<sub>2</sub>) et (I<sub>2</sub>,) peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène de préférence anhydre ou le diméthylformamide en présence d'une base telle que par  
35 exemple la triéthylamine ou la pyridine.

Le substituant à introduire peut être sous forme de dérivé halogéné tel que notamment un chlorure ou bromure d'alkyle, d'aryle, d'arylalkyle d'alkylsulfonyle ou d'aryl-

sulfonyle tels que définis ci-dessus par le radical A-sulfonyl : on peut citer à titre d'exemple le chlorure de tosylé et le bromure de benzyle ou ceux utilisés dans les exemples décrits ci-après.

5 L'hydrolyse des produits de formules (I<sub>3</sub>) et (I'<sub>3</sub>), telles que définies ci-dessus, peut être réalisé par exemple, pour les produits de formule (I<sub>3</sub>) ou (I<sub>3</sub>') dans un mélange d'acide acétique et d'eau puis chauffage au reflux ou dans l'acide chlorhydrique 6N à chaud, ou l'acide trifluoro-  
10 acétique à température ambiante ou encore pour les produits de formule (I<sub>3</sub>) dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éthanol dans des conditions d'hydrogénation telles que par exemple en présence de palladium sur charbon activé.

L'hydrolyse du produit de formule (V) peut être réalisée  
15 par un acide tel que l'acide chlorhydrique.

Le produit de formule (II) peut être salifié dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier tel que notamment par de la soude ou de la potasse dans un solvant tel que par exemple l'éthanol, l'introduction d'un substituant sur le radical hydroxyle ainsi salifié peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le diméthyl-  
20 formamide par un dérivé halogéné comme indiqué ci-dessus.

La réduction du produit de formule (VI) en produit de formule (I<sub>4</sub>) peut être réalisée dans les conditions usuelles  
25 connues de l'homme du métier telles que par exemple par hydrogénation en présence de palladium dans du tétrahydrofurane ou de l'éthanol.

L'introduction d'un substituant sur le radical hydroxyle du composé de formule (I<sub>4</sub>) pour obtenir le produit de formule  
30 (I<sub>5</sub>) peut être réalisée comme indiqué ci-dessus pour le composé de formule (III) et l'introduction d'un substituant sur le radical amino du composé de formule (I<sub>4</sub>) pour obtenir le produit de formule (I<sub>6</sub>) peut être réalisée dans les mêmes conditions.

35 L'hydrolyse des produits de formules (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>) et (I<sub>6</sub>) en produit de formule (I<sub>7</sub>) pour libérer le groupement hydroxyle peut être réalisé de façon usuelle dans un solvant tel que par exemple le dichloroéthane en présence de chlorure

d'aluminium.

Les produits de formules (I<sub>1</sub>), (I<sub>2</sub>), (I<sub>3</sub>), (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>), (I<sub>6</sub>) et (I<sub>7</sub>) peuvent donner des produits de formule (IN) ou (ID), ou être transformés en d'autres produits de formule 5 (IN) ou (ID) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à t) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exem- 10 ple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- 15 - les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyranyyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par 20 les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, phtalimido,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou 25 diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, 30 par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter-butyliques ou des 35 esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (I<sub>1</sub>), (I<sub>2</sub>), (I<sub>3</sub>), (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>), (I<sub>6</sub>) et (I<sub>7</sub>), telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire,

peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

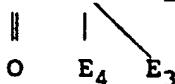
b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) la réaction de transformation de radical hydroxyalkyle en radical alkyle peut être réalisée de façon usuelle, notamment par halogénéation puis réduction en présence par exemple d'hydrure de lithium et aluminium.

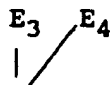
d) la réaction d'addition sur la fonction ester  $-C-O-E_1$



dans laquelle  $E_1$  peut représenter un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué et éventuellement protégé en fonction acyle  $-C-C-E_2$  peut être réalisée notamment par



25



action de l'anion carboné  $-C-E_2$  dans lequel  $E_2$ ,  $E_3$  et  $E_4$ , identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyl, alkylthioaryle, alkylsulfoxyde, arylsulfoxyde, alkylsulfone, arylsulfone, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux alkyle, alkylthio et aryle étant éventuellement substitués et éventuellement protégés ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

35 Une telle réaction est réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

e) Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction

acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du  
métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en  
milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide  
sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois  
5 composés étant de préférence en proportions égales, ou encore  
dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.  
f) la réaction de transformation de fonction acide en fonc-  
tion amide peut notamment être réalisée par formation d'abord  
d'un chlorure d'acide selon les conditions usuelles connues  
10 de l'homme du métier et par exemple par action de  $\text{SOCl}_2$  puis  
amidification ci-dessus, ou encore par amidification directe  
de l'acide ci-dessus.

L'amide ainsi obtenue peut alors si désiré, être trans-  
formée en thioamide par action notamment du réactif de  
15 LAWESSON dans le toluène,

g) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des  
produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites  
en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de  
métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent  
20 être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes  
connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de  
lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le  
tétrahydrofurane ou encore le dioxanne ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits  
25 décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonc-  
tion alcool notamment par de l'hydrure de bore.

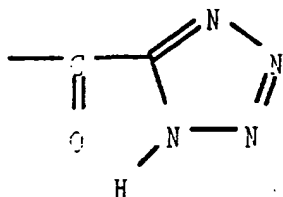
h) la réaction de réduction du radical nitro en radical amino  
peut être réalisée comme indiquée ci-dessus par hydrogénation  
sur palladium ou encore par action de chlorure d'étain dans  
30 l'éthanol.

i) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment mé-  
thoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré,  
transformées en fonction hydroxyle dans les conditions  
usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tri-  
35 bromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlo-  
rure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de py-  
ridine ou par du chlorure d'aluminium dans du dichloroéthane  
ou du chlorobenzène.

- j) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par  
5 action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.
- k) la réaction de transformation du radical formyle en radical carboxy estérifié peut être réalisée de façon usuelle telle que par exemple dans du méthanol ou de l'éthanol en  
10 présence d'oxyde de manganèse et de cyanure de sodium.
- l) m) Les réactions de transformation de radical formyle en radical carbamoyle et de radical carbamoyle en radical nitrile, sont réalisées selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple par passage par  
15 le céto nitrile et déplacement par une amine (Chem. Comm. 1971, p. 733).
- n) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier  
20 telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :
- 25 J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.
- o) la réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo peut être réalisée notamment par le réactif de LAWESSON dans les conditions définies ci-dessus.
- p) La réaction de transformation de fonction acide en fonction tétrazolylcarboxy peut être réalisée par exemple par  
30 transformation préalable de la fonction acide en chlorure d'acide ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, puis par action de  $\text{Cu-C}\equiv\text{N}$ , selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier sur le chlorure d'acide ainsi obtenu, on obtient ainsi  
35 le radical  $-\text{C-C}\equiv\text{N}$  que l'on peut transformer en radical



5



- par exemple par action du composé  $\text{Sn}(\text{Bu})_3\text{N}_3$  dans le toluène,
- q) la réaction de transformation de la fonction  $\beta$  céto sulfoxyde en fonction  $\alpha$  céto thioester, peut être réalisée par
- 10 bromation en  $\alpha$  du cétosulfoxyde par exemple par action du NBS dans par exemple le chlorure de méthylène puis par une réaction de PUMMERER réalisée dans un mélange d'acide trifluoroacétique et de chlorure de méthylène ou encore un mélange d'acide sulfurique et de dioxanne.
- 15 r) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène
- 20 sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phthalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

- s) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 30 t) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent



d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, sont doués de propriétés antagonistes pour les récepteurs à l'endothéline et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'endothéline, notamment des effets vasoconstricteurs et hypertenseurs induits par l'endothéline. On note en particulier un effet antiischémique, l'activité vasoconstrictrice de l'endothéline étant abolie.

Les produits de formule (I) sont également capables de s'opposer aux effets stimulants de l'endothéline au niveau de tous les types cellulaires, notamment les cellules musculaires lisses, les cellules neuronales et les cellules osseuses.

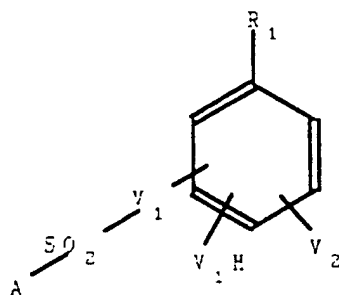
Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formules (I<sub>N</sub>) et (I<sub>D</sub>) telles que définies ci-dessus.

L'invention a encore plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I<sub>D</sub>) :

30

35

(I<sub>D</sub>)

dans laquelle R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène ou le radical

carboxy libre ou estérifié, formyle, alkyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, carbamoyle, N alkylcarbamoyle, NN-dialkylcarbamoyle, alcoxycarbothioate ou alkylcarbonyle,  $V_1$  représente un atome d'oxygène ou le radical -NH- et  $V_2$  représente - $V_1$ H ou  
5 un atome d'hydrogène et A a la signification indiquée ci-dessus, lesdits produits de formule (ID) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et  
10 organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (ID) et tout particulièrement ceux dans laquelle  $R_5$  représente un radical arylsulfonyloxy, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyl, alcoxy, cyano, amino,  
15 nitro, carboxy libre ou estérifié, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, phényle, pyridinyl et isoxarazolyl, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits suivants :

- 25 - 2-(((2,3-dihydroxy 5-(méthoxycarbonyl) phényl) oxy) sulfonyl) benzoate de méthyle,  
- 3,4-dihydroxy 5-(((2-(trifluorométhyl) phényl) sulfonyl) oxy) benzoate de méthyle,  
- 3,4-dihydroxy 5-(((2-thiényl) sulfonyl) oxy) benzoate de  
30 méthyle.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de tous les spasmes vasculaires, dans le traitement des post-hémorragies cérébrales, dans le traitement des spasmes coronariens, des  
35 spasmes vasculaires périphériques ainsi que dans le traitement des insuffisances rénales. Ces médicaments peuvent également être utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, dans la

prévention des resténoses post-angioplastie, dans le traitement de l'athérosclérose, de certains formes d'hypertension comme notamment l'hypertension pulmonaire, ainsi que dans le traitement de l'asthme.

- 5 Les médicaments, objet de l'invention, peuvent également trouver une application dans le traitement de l'ostéoporose, de l'hypertrophie prostatique et en tant que protecteurs neuronaux.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques  
10 contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les  
15 muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement  
25 employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants,  
30 dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 300 mg par jour chez l'adulte, par voie orale ou de 1 à 100 mg par jour par voie intraveineuse.

- 35 Des exemples des produits de départ de formules (II), (IV), (IV') et (VI) sont donnés dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Certains produits de départ de formules (II) et (VI)

sont commerciaux tels que notamment le gallate de méthyle, le 3,5 dihydroxybenzoate de méthyle ou encore la nitrovaniline, à partir de laquelle peuvent être préparés d'autres produits de départ de formule (VI) par des méthodes usuelles.

- 5        Parmi les produits de formule (II), des analogues ou des dérivés de l'acide gallique sont décrits dans, par exemple, les références suivantes : G.J. Kapadia et coll. J. Pharm. Sci. 58 n°9(1969) p.1157, ou encore Y. Takuma et al. Mitsubishi Chemical. "An efficient synthesis of cotamine" Congrès  
10 IUPAC de Kyoto 29/05/-03/06/1988 ou encore Y. Kato. Synth. Comm. 172 (1980).

Des exemples de produits commerciaux de formule (II) sont donnés dans les brevets EP 0491600 ou BF 2 001 654.

- On peut encore notamment préparer certains produits de  
15 formules (II) à partir d'autres produits de formule (II) en les soumettant à une ou des réactions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à t), réalisées dans les conditions usuelles ou décrites ci-dessus.

- 20        Les produits de départ de formule (IV) et (IV') sont commerciaux tels que notamment le dichlorure de biphénylméthyle ou le dibromure d'éthyle.

- La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, certains composés de formules  
25 (III) et (IV) dans lesquels Z, Z'<sub>1</sub>, Z'<sub>2</sub> et R'<sub>1</sub> sont choisis parmi les significations indiquées ci-dessus pour les radicaux R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et peuvent être déprotégées.

- 30        La présente invention a enfin pour objet l'utilisation des produits de formules (I), (IA) et (IB) et plus particulièrement l'utilisation des produits de formules (IN) et (ID) telles que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections  
35 résultant d'une stimulation anormale des récepteurs de l'endothéline.

L'invention a ainsi particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formules (I), (I<sub>A</sub>), (I<sub>B</sub>), (I<sub>N</sub>) et (I<sub>D</sub>)

telles que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques notamment destinées au traitement de l'hypertension induite par l'endothéline, de tous les spasmes vasculaires, au traitement des post-hémorragies cérébrales, 5 des insuffisances rénales, de l'infarctus du myocarde et à la prévention des resténoses post-angioplastie.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1** : 2,2-diphényl-7-(((5-(diméthylamino)-1-naphtyl) 10 sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

**STADE 1** : 2,2-diphényl-7-hydroxy-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 10 g de gallate de méthyle dans 10,2 ml de dichlorodiphénylméthane et agite 5 minutes à 180°C.

15 On laisse refroidir à température ambiante, solubilise dans 100 ml de toluène, filtre, ajoute 150 ml d'hexane et agite 1 heure. Les cristaux sont essorés, lavés à l'hexane et séchés.

On obtient ainsi 18,7 g de produit attendu (cristaux 20 blancs) F = 165°C.

#### ANALYSES

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH 3576 + associé

25 -C-OMe 1714-1438

||

O

Aromatique 1642-1617-1586-1514-1504

**STADE 2** : 2,2-diphényl-7-(((5-(diméthylamino)-1-naphtyl) 30 sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 2 g du produit obtenu du stade 1 ci-dessus dans 100 ml de chlorure de méthylène, ajoute 0,95 ml de triéthylamine et 1,53 g de chlorure de dansyle. On agite deux heures à température ambiante.

35 On verse sur 500 ml d'eau et extrait trois fois avec 120 ml de chlorure de méthylène.

On purifie sur silice avec pour éluant le mélange cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 2,3 g de produit

attendu (huile)

**EXEMPLE 2** : 3,4-dihydroxy-5-(((5-(diméthylamino)-1-naphtyl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 2,1 g du produit de l'exemple 1 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20 et on chauffe au reflux 16 heures.

On verse dans 300 ml d'eau et on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique. La phase organique est lavée à l'eau et séchée.

10 Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 0,5 g de produit attendu (mousse jaune) F = 74°C.

**ANALYSES**

IR CHCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>

15 OH ~ 3550

$\text{>C=O}$  1724

Aromatiques 1620-1602-1592-1575-1501

**EXEMPLE 3** : 3,4-dihydroxy-5-((phénylsulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

20 On introduit 3 g de gallate de méthyle dans 90 ml de diméthylformamide anhydre.

La solution est refroidie à 15°C. On ajoute sans que la température ne dépasse 20°C, 1,56 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile.

25 On agite une heure à température ambiante, ajoute 2,7 ml de triéthylborate et agite pendant 30 minutes.

On ajoute en une heure, une solution de 2,04 ml de chlorure de benzene sulfonyle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre et agite pendant 4 heures à température ambiante.

30 Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 36 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

La phase aqueuse est extraite avec trois fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et 35 séchée.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane

7/acétate d'éthyle 3 et obtient 3 g de produit dont 2,5 g sont recristallisés dans 65 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 1,65 g de produit attendu (cristaux 5 blancs).

ANALYSES

IR NUJOL  $\text{cm}^{-1}$

OH 3420-3340

C=O 1708

10 Aromatiques 1620-1602-1590-1537

EXEMPLE 4 : 3,5-dihydroxy-4-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

STADE 1 : 3,4,5-trihydroxy-benzoate de méthyle, mono sel de potassium

15 On introduit 5 g de gallate de méthyle dans 40 ml d'éthanol anhydre à 99,9 %.

On ajoute, pendant 30 minutes, 4 ml de solution potassique 5N dans l'éthanol et agite dix minutes à température ambiante.

20 Les cristaux sont essorés puis séchés.

On obtient 5,5 g de produit attendu (cristaux jaunes)

STADE 2 : 3,5-dihydroxy-4-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 1 g du sel de potassium obtenu au stade 1 25 ci-dessus dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

On ajoute 0,86 g de chlorure de tosyle et agite une heure à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 75 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate 30 d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau et séchée.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, puis par recristallisation dans 40 ml de chlorure de méthylène.

35 On obtient 0,4 g de produit attendu (cristaux blancs)

F = 190°C.

ANALYSES

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption complexe région OH/NH

$\text{>=O}$  1700

Aromatique 1620-1598-1542

**EXEMPLE 5** : acide 3,4-dihydroxy-5-(((4-méthylphényl)

5 sulfonyl)oxy)-benzoïque

On introduit 0,6 g du produit obtenu à l'exemple 1 de la demande de brevet européen EP 0491600 dans 40 ml de dioxanne.

On ajoute 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6N et le milieu réactionnel est chauffé pendant environ trois 10 journées à une température de 60°C.

Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, versé dans 150 ml d'eau, avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle et séché.

Le produit brut obtenu est recristallisé dans 25 ml 15 d'acétonitrile et on obtient 0,45 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 225°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL  $\text{cm}^{-1}$

Absorption région OH/NH

20 Max 3452 } + absorption générale  
Max 3322 }

$\text{>=O}$  1701-1681

Aromatique 1605-1596-1536-1497

**EXEMPLE 6** : 4-méthylbenzenesulfonate de (2,3-dihydroxy-5- 25 (hydroxyméthyl)phényle)

On introduit 4 g du produit obtenu à l'exemple 1 de la demande de brevet européen EP 0491600 dans 40 ml de tétrahydrofuranne anhydre et ajoute lentement 11,8 ml d'une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium à 1 M à température 30 ambiante. On maintient le reflux pendant une heure et agite à température ambiante pendant environ 13 heures.

On verse dans 100 ml de glace + 3 ml d'acide chlorhydrique concentré, agite pendant 30 minutes à 0°C et ajoute 300 ml d'eau (pH 2). La phase aqueuse est extraite avec trois



fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau et séchée.

Après purification par recristallisation dans l'acéto-nitrile, on obtient 0,75 g de produit attendu (cristaux  
5 blancs) F : > 220°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL  $\text{cm}^{-1}$

Absorption complexe région OH/NH

Aromatique 1620-1603-1595-1537

10 -OSO<sub>2</sub>- 1356-1182-1166

**EXEMPLE 7 : 3,4-dihydroxy-5-(((2,4,6-tris(1-méthyléthyl)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 1,5 g de gallate de méthyle dans 45 ml de diméthylformamide anhydre,  
15 0,76 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,35 ml de triéthylborate et 2,4 g de chlorure de triisopropyl benzene sulfonyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

20 On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle et obtient 3,5 g de cristaux roses dans 500 ml de chlorure de méthylène, ajoute du charbon actif et agite une heure à température ambiante, sèche, purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle  
25 2 et obtient 1,4 g de produit attendu (cristaux blancs)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub>  $\text{cm}^{-1}$

-OH ~ 3550  $\text{cm}^{-1}$  + associé ~ 3390

-C=O 1720

30 |

OMe 1438

Aromatique 1620-1602-1568-1552-1510

-SO<sub>2</sub> ~ 1168

**EXEMPLE 8 : 3-hydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-  
35 benzoate de méthyle**

On introduit 3 g du 3,5-dihydroxybenzoate de méthyle dans 35 ml d'acétone anhydre.

On ajoute 4,9 g de carbonate de potassium et 2,6 g de

chlorure de tosyle et agite une nuit à température ambiante, puis chauffe au reflux pendant 24 heures.

La suspension est versée dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau et séchée.

Après purification sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 6/acétate d'éthyle 4, on obtient 3,67 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 150°C.

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH 3590-3440

-C=O 1725

15 |

OMe 1440

aromatique 1600-1495

-SO<sub>2</sub> 1375-1190-1180

**EXEMPLE 9 : 3,4-dihydroxy-5(((4-méthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-**

**20 benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 1,5 g de gallate de méthyle dans 45 ml de diméthylformamide anhydre, 0,76 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,35 ml de triéthylborate et 2,4 g de chlorure de 4-méthoxy benzene sulfonyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 8 ml d'une solution acide chlorhydrique 2N.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 15 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 0,195 g de produit attendu (cristaux beiges) F = 170°C.

**ANALYSES**

IR NUJOL cm<sup>-1</sup>

35 - Absorption générale OH/NH

-C=O 1685

Aromatique 1613-1598-1580-1535-1500

-SO<sub>2</sub> ~ 1320-1170

**EXEMPLE 10 : 5-((((1,1'-biphenyl)-4-yl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 1,5 g de gallate de méthyle dans 45 ml de diméthylformamide anhydre, 0,76 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,35 ml de triéthylborate et une solution de 2,02 g de chlorure de 4-biphényl sulfonyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et obtient 3,1 g de cristaux blancs dont 2,7 g sont recristallisés dans 120 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml de cyclohexane.

On obtient 2,3 g de produit attendu (cristaux blancs)

**15 ANALYSES**

IR NUJOL  $\text{cm}^{-1}$

Absorptions région OH/NH

$\diagup \diagdown = \text{O}$  1698

Aromatique 1620-1550

**20 EXEMPLE 11 : 3,4-dihydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate d'éthyle**

**STADE 1 : gallate d'éthyle**

On introduit 5 g d'acide gallique monohydraté dans 45 ml d'éthanol à 99 %, ajoute 0,5 ml d'acide sulfurique et 20 ml de 1,2-dichloroéthane et agite 16 heures au reflux.

On refroidit à température ambiante et sèche puis soluble dans 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de soude à 0,1 N et séchée.

On obtient 5,03 g de produit attendu (cristaux blancs).

**30 ANALYSES**

IR NUJOL  $\text{cm}^{-1}$

Absorption complexe OH/NH

$\diagup \diagdown = \text{O}$  1700

Aromatique 1620-1534

**STADE 2** : 3,4-dihydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate d'éthyle

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 60 ml de diméthylformamide anhydre, 0,97 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,7 ml de triéthylborate et 1,9 g de chlorure de tosylo dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 11 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 10 2N. On essore, lave à l'éther isopropylique et sèche.

On obtient 3,15 g de produit attendu (cristaux blancs)

F = 142°C.

**ANALYSES**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

15 -OH	3430 + absorption générale
-C=O	1682
-aromatique	1615-1600-1532-1495
-SO <sub>2</sub>	~ 1335-1180

**EXEMPLE 12** : 3,4-dihydroxy-5-(((4-(1-méthyléthyl)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 1,5 g de gallate de méthyle dans 45 ml de diméthylformamide anhydre, 0,76 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,35 ml de triéthylborate et une solution de 1,75 g de chlorure de 4-25 isopropyl benzene sulfonyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 30 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml de cyclohexane et on obtient ainsi 0,7 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 185°C.

**ANALYSES**

IR NUJOL cm<sup>-1</sup>

35 Région OH/NH  
max 3480-3300

\ =0                      1710  
/

Aromatique 1615-1602-1537-1497

-OSO<sub>2</sub> 1308-1176

**EXEMPLE 13** : 3,5-dihydroxy-4-(phénylméthoxy)-benzoate de méthyle

5 On procède comme à l'exemple 4 à partir de 0,5 g du sel de potassium obtenu au stade 1 de l'exemple 4 dans 15 ml de diméthylformamide anhydre et 0,26 ml de bromure de benzyle.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 0,6 g de produit attendu  
10 (cristaux blancs) F = 140°C.

#### ANALYSES

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

-OH ~ 3510 cm<sup>-1</sup> + 3320 + absorption générale

-C=O 1685

15 -Aromatique 1605-1545-1530

**EXEMPLE 14** : 3-amino-4-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 2 g de 3-amino-4-hydroxy benzoate de méthyle dans 20 ml de chlorure de méthyle, ajoute 1,4 ml de  
20 triéthylamine et agite 15 minutes.

On ajoute goutte à goutte 2,28 g de chlorure de tosyle en solution dans 15 ml de chlorure de méthylène, agite deux heures à température ambiante et laisse au repos une nuit.

Le milieu réactionnel est versé dans 300 ml d'eau. La  
25 phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite avec trois fois 75 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau et séchée.

Le produit brut est cristallisé dans 20 ml d'acétate  
30 d'éthyle et 3 ml de méthanol et on obtient 2 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 141°C.

#### ANALYSES

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption OH/NH<sub>2</sub> = max ~ 3496-3400

35 \ / =0 1722

NH<sub>2</sub> def + Aromatique 1629-1608-1592-1506-1498

**EXEMPLE 15 : 4-hydroxy-3-méthoxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)amino)-benzoate de méthyle**

**STADE 1 : [4-hydroxy-3-méthoxy]nitro[benzoate de méthyle]**

On introduit 4 g de 5-nitrovaniline dans 150 ml de méthanol anhydre, ajoute 6,4 g de cyanure de sodium et agite dix minutes à température ambiante.

On ajoute 30 g d'oxyde de manganèse et agite 24 heures à température ambiante.

On filtre, l'oxyde de manganèse est lavé à l'acétate d'éthyle, et le filtrat évaporé à sec puis solubilisé dans 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 150 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N et évaporé à sec.

Après purification par filtration sur célite et sur silice avec de l'acétate d'éthyle, on obtient 2,5 g de produit attendu (cristaux jaunes).

**ANALYSES**

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption générale OH/NH

20  $\lambda = 0$  1710

Aromatique + NH<sub>2</sub> def 1610-1568-1540

**STADE 2 : (4-hydroxy-3-méthoxy-5-amino(benzoate de méthyle)**

On introduit 2,4 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 120 ml de méthanol, ajoute 0,1 g de palladium sur charbon activé à 18 %, maintient sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 heures.

La suspension est filtrée, le catalyseur lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 1/acétate d'éthyle 9 et obtient 1,4 g de produit attendu.

**ANALYSES**

IR CHCl<sub>3</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ )

-OH 3544-3474-3394

NH<sub>2</sub>

35  $\lambda = 0$  1711

NH2 def + Aromatique 1629-1609-1594-1516

STADE 3 : 4-hydroxy-3-méthoxy-5-(((4-méthylphényl) sulfonyl)amino)-benzoate de méthyle

A une solution de 0,5 g du produit obtenu au stade 2 ci-  
5 dessus dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute  
à 0°C, 0,31 ml de pyridine agite 15 minutes et à 0°C ajoute  
par portions 0,47 g de chlorure de tosyle.

Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml d'eau. La  
phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlo-  
10 rhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml de  
chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec  
100 ml d'eau et évaporé à sec.

On chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et obtient 0,8 g de cristaux  
15 jaunes que l'on purifie par recristallisation dans 30 ml  
d'acétate d'éthyle et 5 ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 0,4 g de produit attendu (cristaux  
jaunes) F = 148°C.

ANALYSES :

20 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH 3531

NH 3354

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1715

Aromatique 1619-1599-1514-1498

25 EXEMPLE 16 : 3-amino-5-méthoxy-4-(((4-méthylphényl) sulfonyl) oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 14 à partir de 0,5 g du  
produit obtenu au stade 2 de l'exemple 15 dans 20 ml de  
chlorure de méthylène anhydre, 0,31 ml de triéthylamine à 0°C  
30 et 0,47 g de chlorure de tosyle.

Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml d'eau. La  
phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlo-  
rhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml de  
chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec  
35 100 ml d'eau et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane

5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 30 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de chlorure de méthylène. On obtient ainsi 0,45 g de produit attendu (cristaux jaunes)  $F = 158^{\circ}\text{C}$ .

5 ANALYSES :

=C-NH2 3494-3406

\ / =0 1719

NH2 def + Aromatique 1626-1599-1499

EXEMPLE 17 : 4-hydroxy-3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)amino)-  
10 benzoate de méthyle

On introduit 2 g de 3-amino-4-hydroxy benzoate de méthyle dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre.

A  $0^{\circ}\text{C}$ , on ajoute lentement 1,4 ml de pyridine et agite 15 minutes.

15 On ajoute goutte à goutte 2,28 g de chlorure de tosyle en solution dans 15 ml de chlorure de méthylène et agite deux heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 300 ml d'eau. La phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite avec trois fois 75 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau et évaporée à sec. On empâte dans 75 ml d'éther isopropylique et obtient 3,56 g de cristaux blancs dont 3 g sont purifiés par recristallisation dans 60 ml d'acétate d'éthyle et 1 ml  
25 de cyclohexane. On obtient 1,2 g de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 165^{\circ}\text{C}$ .

ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

-Absorptions OH/NH + absorption générale

30 \ / =0 1680

Aromatique 1610-1520-1492

EXEMPLE 18 : 2-(((2,3-dihydroxy-5-(méthoxycarbonyl)phényl)oxy)sulfonyl)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 2 g de gal-



late de méthyle dans 90 ml de diméthylformamide anhydre, 0,96 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 1,75 ml de triéthylborate et une solution de 2,3 g de chlorure de 2-carbométhoxy benzene sulfonyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 11 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

La phase aqueuse est extraite avec trois fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et évaporé à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 8/acétate d'éthyle 2 puis par recristallisation dans 8 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 0,26 g de produit attendu (cristaux)  $F = 169^{\circ}\text{C}$ .

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$

-OH -	3543
20 -CO <sub>2</sub> Me	1714-1438
Aromatique	1622-1604-1590-1575-1515
-SO <sub>2</sub>	~ 1171

EXEMPLE 19 : 3-(((4-butyloxyphényl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydroxy-benzenecarboxylate de méthyle

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 3 g de galate de méthyle dans 90 ml de diméthylformamide anhydre, 1,56 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 2,7 ml de triéthylborate et une solution de 3,98 g de chlorure de 4-(n butoxy) benzene sulfonyle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau + glace contenant 16 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

La phase aqueuse est extraite avec trois fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée et concentrée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 120 ml

d'acétate d'éthyle et 20 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 3,6 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 135 °C

**ANALYSES :**

5 IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption OH/NH - 3419

> =0 1686

Aromatique 1615-1596-1575-1525-1498

**EXEMPLE 20 : 3,4-dihydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)amino)-benzenecarboxylate de méthyle**

On introduit 0,3 g du produit de l'exemple 15 dans 75 ml de 1,2 dichloroéthane.

On ajoute 0,42 g de chlorure d'aluminium, chauffe 4 heures au reflux puis verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau et séchée.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par solubilisation à chaud dans 7 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute du charbon actif, la solution est filtrée et le filtrat est refroidi.

On obtient 0,090 g de produit attendu (cristaux gris) F = 212°C.

**ANALYSES :**

25 IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption OH/NH - 3343

> =0 1686

Aromatique 1610-1595-1525

**EXEMPLE 21 : 4-hydroxy-3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On introduit 1 g du 3,4-dihydroxybenzoate de méthyle dans 70 ml de diméthylformamide anhydre puis 0,56 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile à température ambiante. Après deux heures d'agitation, on ajoute goutte à goutte, 1,13 g de

chlorure de tosylo en solution dans 30 ml de diméthylforma-  
mide et agite une heure à température ambiante.

La suspension est versée dans 100 ml d'eau. La phase  
aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique  
5 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate  
d'éthyle. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau et  
éaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane  
5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 50 ml  
10 d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane.

On obtient 0,6 g de produit attendu (cristaux blancs)  
F = 140°C.

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

15 -C-OMe	1719-1439
O	
-OH	3559
Aromatique	1613-1598-1511
20 -OSO <sub>2</sub>	1380-1178

EXEMPLE 22 : 4-méthylbenzenesulfonate de (2,3-dihydroxy-5-  
formylphényle)

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 1 g de 3,4,5,  
trihydroxy benzaldéhyde hydraté dans 35 ml de diméthylforma-  
25 mide anhydre, 0,83 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile,  
1 ml de triéthylborate et une solution de 1,1 g de chlorure  
de tosylo dans 30 ml de diméthylformamide anhydre.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau +  
glace contenant 16 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
30 2N.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane  
5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 20 ml  
d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 0,43 g de produit attendu (cristaux  
35 blancs) F = 125°C.

ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption complexe OH/NH

$\diagup$  =0                      1694-1650

Aromatique                      1598-1543-1494

-OSO<sub>2</sub>                      ~ 1310-1180

**EXEMPLE 23** : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-  
5 1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 7 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 320 ml de chlorure de méthylène anhydre, ajoute 4,8 ml de triéthylamine et agite 15 minutes.

On ajoute goutte à goutte 3,8 g de chlorure de tosylo en  
10 solution dans 150 ml de chlorure de méthylène et agite à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau. La phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite avec trois fois 120 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 500 ml  
15 d'eau, séchée et évaporée à sec.

On obtient 10,08 g de mousse blanche dont 3 g sont purifiés par recristallisation dans 60 ml d'éther éthylique et 40 ml d'éther isopropylique.

20 On obtient ainsi 2,1 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 130°C.

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

25 -C-OMe                      1718-1441

||

O

-OSO<sub>2</sub>                      1301-1179

Aromatique                      1627-1617-1599-1499

30 **EXEMPLE 24** : 3-hydroxy-4-(phénylméthoxy)-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 14 à partir de 0,5 g du produit de l'exemple 13 dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre, 0,22 ml de triéthylamine à 0°C et 0,34 g de chlorure  
35 de tosylo en solution dans 35 ml de chlorure de méthylène.

Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml d'eau. La

phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

- 5 On purifie sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 9/acétate d'éthyle 1 et obtient 0,160 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 125°C.

**ANALYSES :**

IR  $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$

- 10 -OH - 3527  
 -C=O 1723-1437  
 |  
 OMe  
 -Aromatique 1620-1598-1587-1502  
 15 -SO<sub>2</sub> 1380-1193-1180

**EXEMPLE 25 :** 3-(2-hydroxyethoxy)-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-4-(phénylméthoxy)-benzoate de méthyle

- On introduit 1,4 g du produit de l'exemple 24, 0,3 g de carbonate d'éthylène, 0,2 g de bromure de tétraéthylammonium  
 20 et chauffe à 140°C pendant une heure.

- Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau  
 25 séchée et évaporée à sec.

- On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, cristallise l'huile obtenue dans 20 ml d'éther isopropylique et obtient 0,180 g de cristaux blancs dont 0,150 g sont recristallisés dans 2 ml d'acétate d'éthyle,  
 30 le, 1 ml de cyclohexane et 2 ml d'éther isopropylique.

On obtient ainsi 0,1 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 115°C

**ANALYSES :**

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

- 35 OH complexe ~ 3610

\ / =O 1721

Aromatique 1599-1584-1501

**EXEMPLE 26** : 4-hydroxy-3-(2-hydroxyethoxy)-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 0,5 g du produit de l'exemple 25 dans 100 ml de tétrahydrofuranne, 0,05 g de palladium sur charbon activé à 5 % et hydrogène pendant deux heures.

On filtre, lave avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est évaporé.

On recristallise le résidu dans 15 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,32 g de produit attendu (cristaux blancs).

F = 190°C

**ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption OH/NH

15 > =0 1709-1694

Aromatique 1612-1598-1520

**EXEMPLE 27** : 2,2-diphényl-7-((éthylsulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 60 ml de chlorure de méthylène avec 0,8 ml de triéthylamine et 0,26 ml de chlorure d'éthyle sulfonyle.

On obtient ainsi 1,25 g de produit attendu (huile)

**ANALYSES** :

25 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

-OSO<sub>2</sub>- 1304-1173

-C-OMe 1720

||

30 O

Aromatique 1627-1620-1580-1500

**EXEMPLE 28** : 3,4-dihydroxy-5-((éthylsulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 1,2 g du produit de l'exemple 27 dans 120 ml de tétrahydrofuranne. On ajoute 0,5 g de palladium sur charbon activé à 18 % et hydrogène pendant 16 heures. On lave

avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est évaporé.

On purifie sur silice avec le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 35 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane.

5 On obtient ainsi 0,4 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 146°C.

ANALYSES :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Max ~ 3492 OH/NH

10  $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} = 0$  1688

Aromatique 1612-1604-1532

EXEMPLE 29 : 4-méthylbenzenesulfonate de (2,2-diphényl-6-(méthoxyméthyl)-1,3-benzodioxole-4-ol)

STADE 1 : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-  
15 benzodioxole-5-hydroxyméthyle

On introduit 2,8 g du produit de l'exemple 23 dans 280 ml de tétrahydrofuranne anhydre.

On refroidit à 5°C, ajoute, goutte à goutte, 5,5 ml de solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le  
20 tétrahydrofuranne, sans que la température ne dépasse 8°C et agite 30 minutes à 5°C

On ajoute à 5°C, 2 ml de solution 80/20 de tétrahydrofuranne/eau, puis 1 ml de solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. On essore, lave avec 50 ml d'a-  
25 cétate d'éthyle, sèche puis solubilise dans 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 300 ml d'eau et évaporée à sec.

On obtient 2,3 g de produit attendu

ANALYSES :

30 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence de  $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} = 0$

OH 3610

Aromatique 1631-1602-1503

-OSO<sub>2</sub>- 1380-1180

**STADE 2** : 4-méthylbenzenesulfonate de (2,2-diphényl-6(méthoxyméthyl)-1,3-benzodioxole-4-ol)

On introduit 4,5 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre.

- 5 On refroidit à -50°C, ajoute 6,8 ml de solution de butyllithium à 1,4 molaire dans l'hexane, laisse remonter la température à 0°C et ajoute goutte à goutte 1,2 ml d'iodure de méthyle puis agite 16 heures à température ambiante.

- On verse dans 300 ml d'eau. La phase aqueuse est ex-  
10 traite avec trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 300 ml d'eau et évapore à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2 et obtient 1,4 g de produit attendu (cristaux jaune pâle)

15 **ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

Aromatique 1628-1597-1502

20 **EXEMPLE 30** : 1-(4-méthylbenzenesulfonate) de 5-méthyl-1,2,3-benzenetriol

On procède comme à l'exemple 28 à partir de 0,5 g du produit de l'exemple 29 dans 120 ml de tétrahydrofurane, 0,1 g de palladium sur charbon activé à 18 % et hydrogénation.

- 25 On purifie sur silice avec le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et obtient 0,150 g de produit attendu (cristaux blancs).

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions région OH/NH ~ 3450-3305

- 30 Aromatique 1610-1598-1520-1498

**EXEMPLE 31** : 4-méthyl-benzenesulfonate de (2,3-dihydroxy-5-(méthoxyméthyl)phényle)

**STADE 1** : 3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-4,5-bis(phénylméthoxy)-benzoate de méthyle

- 35 On introduit 3 g du produit de l'exemple 1 de EP 0491.600 dans 120 ml de diméthylformamide anhydre.

On ajoute 0,85 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, agite une heure à température ambiante et ajoute



2,1 ml de chlorure de benzyle en solution dans 20 ml de diméthylformamide puis agite une nuit à température ambiante.

On verse dans 300 ml d'eau, la phase aqueuse est neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis  
5 extraite avec 3 fois 75 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 puis recristallise dans l'éther isopropylique et obtient 3,3 g de produit attendu (cristaux blancs)

10 ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O \quad 1720$

Aromatique 1599-1585-1501

15 STADE 2 : 3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-4,5-bis  
(phénylméthoxy)-benzeneméthanol

On introduit 3,2 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 210 ml de tétrahydrofurane anhydre.

On refroidit à 5°C, et on ajoute 6,2 ml de solution 1M  
20 d'hydruure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane en maintenant à température à 6°C et agite 30 minutes à 5°C.

On ajoute à 5°C, 1,5 ml de solution 80/20 de tétrahydrofurane/eau, puis 1 ml de solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium et agite 2 heures à 0°C puis  
25 essore, lave avec 50 ml d'acétate d'éthyle et sèche. On solubilise dans 200 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 300 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

On obtient 3,2 g de produit attendu (cristaux blancs)

ANALYSES :

30 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH - 3608

Aromatique 1599-1588-1502

STADE 3 : 4-méthylbenzenesulfonate de 5-(méthoxyméthyl)-2,3-bis(phénylméthoxy)-phényle

35 On introduit 2,85 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 140 ml de tétrahydrofurane anhydre.

On refroidit à  $-50^{\circ}\text{C}$ , et ajoute 5,8 ml de solution de butyllithium à 1 M dans l'hexane, laisse remonter la température à  $0^{\circ}\text{C}$  et ajoute 1,08 ml d'iodure de méthyle puis chauffe au reflux pendant 4 heures.

- 5 On verse dans 300 ml d'eau, la phase aqueuse est extraite avec trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 300 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane  
10 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 1,3 g de produit attendu (cristaux)

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

-OMe - 2830

- 15 -OH 3525

STADE 4 : 4-méthyl-benzenesulfonate de (2,3-dihydroxy-5-méthoxyméthyl)phényle)

On procède comme à l'exemple 26 à partir de 1 g de produit obtenu au stade 3 ci-dessus dans 80 ml de tétrahydro-  
20 furanne, 0,1 g de palladium sur charbon activé à 5 % et hydrogène sous 400 mbar de pression.

On filtre, lave avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé.

On purifie sur silice avec le mélange cyclohexane 5/acé-  
25 tate d'éthyle 5 puis par empâtage dans l'éther isopropylique et obtient 0,42 g de produit attendu (cristaux blancs)

F =  $130^{\circ}\text{C}$

ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

- 30 OH - 3505 + absorption générale

Aromatique 1609-1600-1513

EXEMPLE 32 : 7-(((4-cyanophényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir  
35 de 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 0,8 ml de triéthylamine et 0,58 g de chlorure de 4-cyanobenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 1,4 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

C≡N ~ 2236

5 =O 1720

Aromatique 1620-1586-1500

**EXEMPLE 33 : 5-(((4-cyanophényl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,4 g du produit de l'exemple 32 dans le mélange acide acétique 140 ml/eau 30 ml.

On chauffe à 110°C pendant 8 heures.

La solution est versée dans 500 ml d'eau et les cristaux obtenus sont essorés et lavés avec 30 ml d'éther isopropylique puis purifiés par recristallisation dans 25 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane.

On obtient 0,4 g de produit attendu (cristaux blancs)

F = 200°C.

**ANALYSES :**20 IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions OH/NH ~ 3465-3310

C≡N 2240

&gt; =O 1694

Aromatique 1620-1610-1552-1490

**25 EXEMPLE 34 : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide**

On solubilise pendant dix minutes, à -30°C, de l'ammoniac dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre puis ajoute à 0°C 3,9 ml d'une solution de triméthylaluminium en solution 2 M dans l'hexane et agite 45 minutes en laissant remonter à température ambiante.

On ajoute 2 g du produit de l'exemple 23 en solution dans 50 ml de chlorure de méthylène et agite trois heures à température ambiante, puis chauffe au reflux 16 heures.

35 On verse sur 200 ml d'eau contenant 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est extraite avec

trois fois 100 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 200 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et obtient 1,6 g de produit attendu 5 (cristaux blancs).

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

=C-NH<sub>2</sub> 3530-3414

\ -O 1678

10 Aromatique + NH<sub>2</sub> def 1626-1599-1587-1502

**EXEMPLE 35 :** 2,2-diphényl-7-(((phénylméthyl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 60 ml de 15 chlorure de méthylène avec 0,8 ml de triéthylamine et 1,5 ml de chlorure alphas-toluène sulfonyl.

On obtient ainsi 1,2 g de produit attendu (cristaux blancs).

**ANALYSES :**

20 spectre RMN

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): ppm 7,6-7,3 Ar(m, 17H); 4,6 CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(s, 2H); 3,85 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(s, 3H)

**EXEMPLE 36 :** 3,4-dihydroxy-5-(((phénylméthyl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

25 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,45 g du produit de l'exemple 35 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

Le mélange réactionnel est chauffé à 150°C pendant 10 heures.

30 La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau puis séchée et évaporée à sec.

On purifie par recristallisation dans 30 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml de cyclohexane puis dans 10 ml d'acétate 35 d'éthyle et 5 ml de cyclohexane et obtient 0,205 g de produit attendu (cristaux beiges) F = 172°C.

**EXEMPLE 37** : 7-(((4-carboxyphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,25 g d'acide 4 chlorosulfonyl benzoïque.

On obtient ainsi 1,7 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

10 Région -OH ~ 3505 + absorption générale

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1718-1708

Aromatique 1616-1603-1558-1499

**EXEMPLE 38** : 3,4-dihydroxy-5-(((4-(méthoxycarbonyl)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

15 On introduit 3 g du produit de l'exemple 37 dans 400 ml de méthanol. On laisse agiter 15 minutes à température ambiante, ajoute 1,7 ml de chlorure de thionyle et agite pendant environ trois heures.

La solution est évaporée. On purifie sur silice avec le 20 mélange éluant chlorure de méthylène 8/méthanol 2 puis par recristallisation dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On obtient ainsi 0,8 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 215°C.

25 **ANALYSES :**

IR NUJOL cm<sup>-1</sup>

Région OH/NH ~ 3465-3400

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1721-1698

Aromatique 1614-1580-1540

30 **EXEMPLE 39** : 2,2-diphényl-7-(((2-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et

1,26 g de chlorure de 2 nitrobenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 3 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

5 Absence d'OH

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0 \quad 1722$

Aromatique 1ère bande NO<sub>2</sub> 1621-1597-1551-1501

-OSO<sub>2</sub>- 1304-1195

**EXEMPLE 40 : 3,4-dihydroxy-5-(((2-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-10 benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 3 g du produit de l'exemple 39 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20 et laisse 12 heures au reflux.

On verse dans 300 ml d'eau, les cristaux sont essorés, 15 lavés avec 30 ml d'éther isopropylique.

On purifie par recristallisation dans 30 ml d'acétate d'éthyle et 1 ml de cyclohexane et obtient 1,43 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 185°C.

**ANALYSES :**

20 IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Région OH/NH : max 3460-3280

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0 \quad 1690$

Aromatique 1619-1597-1555

**EXEMPLE 41 : 2,2-diphényl-4-(((pentafluorophényl)-25 sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 0,72 g de chlorure de pentafluorobenzène sulfonyle.

30 On obtient, après cristallisation sous l'éther isopropylique, 2,8 g de produit attendu.

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

$\gamma = 0$  1722

Aromatique 1646-1624-1522-1505

-OSO<sub>2</sub>- 1304-1195

**EXEMPLE 42 : 3,4-dihydroxy-5-(((pentafluorophényl)**

**5 sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,7 g du produit de l'exemple 41 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant une nuit.

10 La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 puis par recristallisation dans 25 ml  
15 d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane.

On obtient ainsi 0,63 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 210°C

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

20 Région OH/NH : max 3470-3290

$\gamma = 0$  1692

Aromatique 1648-1620-1542-1520-1503

**EXEMPLE 43 : 3,4-dihydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzamide**

25 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,6 g du produit de l'exemple 34 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 9 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux  
30 sont essorés et lavés avec 75 ml d'eau. Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 98/méthanol 2, on purifie par recristallisation dans 30 ml d'acétate d'éthyle.

On obtient ainsi 0,43 g de produit attendu (cristaux

blancs) F = 220°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions OH/NH max 3575-3430

5  $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0$  1691

Aromatique + NH<sub>2</sub> def 1660-1620-1592-1522

**EXEMPLE 44 :** N,N-diméthyl-2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide

On procède comme à l'exemple 34 en solubilisant pendant 10 10 minutes, à -30°, de la diméthylamine dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre en ajoutant à 0°C, 3,9 ml d'une solution de triméthylaluminium 2 M dans l'hexane et en laissant revenir à température ambiante en 45 minutes, 2 g du produit de l'exemple 23 en solution dans 50 ml de chlorure de 15 méthylène.

On obtient ainsi 2,2 g de produit attendu (cristaux blancs)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>

20 Absence de -C-OMe



$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0$  amide Aromatique 1632-1619

**EXEMPLE 45 :** 3,4-dihydroxy-N,N-diméthyl-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzenecarboxamide

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,1 g du produit de l'exemple 44 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 12 heures.

30 La solution est versée dans 150 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est évaporée à sec.

On recristallise dans 40 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,9 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 190°C



**ANALYSES :**IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Région OH/NH max 3420 + absorption générale

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0 \quad 1580-1492$ **5 EXEMPLE 46 : 2,2-diphényl-N-méthyl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide**

On procède comme à l'exemple 34 en utilisant une solution de méthylamine dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre, obtenue par barbotage pendant 10 minutes à  $-30^{\circ}\text{C}$ ,  
10 3,9 ml d'une solution de triméthylaluminium en solution 2 M dans l'hexane et à partir de 2 g de produit de l'exemple 23 en solution dans 50 ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 0,8 g de produit attendu.

**ANALYSES :**15 IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) $=\text{C}-\text{NH}-$  - 3470 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0 \quad 1665$ 

Aromatique amide II 1623-1601-1535-1492

**20 EXEMPLE 47 : 3,4-dihydroxy-N-méthyl-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzenecarboxamide**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 0,8 g du produit de l'exemple 46 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 24 heures.

25 La solution est versée dans 150 ml d'eau et les cristaux sont essorés, lavés avec 30 ml d'éther isopropylique puis purifiés par recristallisation dans 20 ml d'acétate d'éthyle.

On obtient 0,3 g de produit attendu (cristaux blancs)

 $F = 240^{\circ}\text{C}$ **30 ANALYSES :**IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorptions OH/NH Max - 3428

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 0 \quad 1648$

Aromatique + amide II 1616-1606-1558-1532-1492

**EXEMPLE 48** : 1-(2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxol-5-yl)-ethanone

**STADE 1** : 2,2-diphényl-7-benzyloxy-1,3-benzodioxole-5-  
5 carboxylate de méthyle

On introduit 8,1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 160 ml de diméthylformamide anhydre, ajoute 6,2 g de carbonate de potassium, agite 5 minutes, ajoute 2,9 ml de bromure de benzyloxy et agite 24 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 300 ml d'eau, la phase aqueuse neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite avec trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 ml d'eau et séchée.

On obtient 10 g de produit attendu (cristaux blancs)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

- Absence de OH

20 - CO<sub>2</sub>Me 1713

- Aromatique 1634-1605-1585-1507-1497

**STADE 2** : [acide 2,2-diphényl-7-benzyloxy-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On introduit 10 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 150 ml de soude concentrée et on chauffe à 100°C pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur 150 ml d'acide chlorhydrique concentré et 200 ml de glace et la suspension est agitée 2 heures à 0°C.

30 Les cristaux sont essorés, lavés à l'eau, séchés.

On obtient 9,2 g de produit attendu (cristaux roses) F = 170°C.

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

35 -OH ~ 3520 + absorption générale type acide

-C=O 1718-1687

-Aromatique 1632-1603-1577-1508-1496

**STADE 3** : chlorure d'[acide 2,2-diphényl-7-benzyloxy-1,3-

**benzodioxole-5-carboxylique**

On introduit 5 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 150 ml de toluène anhydre, ajoute lentement sans dépasser 5°C, 3,2 ml de chlorure d'oxalyle, laisse remonter la température, agite une nuit à température ambiante et évapore à sec.

On obtient 5,1 g de produit attendu (cristaux blancs)  
F = 135°C.

**ANALYSES :**

10 IR CHCL<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-C=O - 1807-1746

Aromatique - 1628-1601-1586-1503-1496

**STADE 4** : 2,2-diphényl-7-benzyloxy-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-éthanone

15 On introduit 5,2 g du produit obtenu au stade 3 ci-dessus dans 85 ml d'hexaméthyl phosphotriamide anhydre, ajoute 1,62 ml de tétraméthylétain puis 0,052 mg de chloro-(benzyl)bis (triphénylphosphine) palladium II et chauffe quatre heures à 60°C.

20 On laisse une nuit à température ambiante, puis verse dans 150 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après purification sur silice avec le mélange éluant  
25 cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 2,5 g de produit attendu (cristaux blancs)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

> =O 1678

30 Aromatique 1628-1605-1589-1510-1499

**STADE 5** : 2,2-diphényl-7-hydroxy-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-éthanone

On introduit 2,5 g du produit obtenu au stade 4 ci-dessus dans 120 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,05 g de  
35 palladium sur charbon activé à 5 % et hydrogène sous 60 mbar pendant deux heures.

La suspension est filtrée, le catalyseur lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

Après purification sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 0,9 g de produit 5 attendu (cristaux blancs).

**ANALYSES :**

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

-OH - 3580 + associé - 3350

-C=O - 1677

10 -Aromatique 1638-1610-1590-1518-1505

**STADE 6 :** 2,2-diphényl-7-tosyl-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-éthanone

On introduit 0,9 g du produit obtenu au stade 5 ci-dessus dans 70 ml de chlorure de méthylène, ajoute 0,51 ml de 15 triéthylamine, agite 15 minutes, ajoute goutte à goutte 0,51 g de chlorure de tosyne en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène et agite deux heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 200 ml d'eau, la 20 phase aqueuse neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite avec trois fois 50 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 200 ml d'eau et évaporée à sec.

Après purification sur silice avec le mélange éluant 25 cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 1,01 g de produit attendu (cristaux blancs).

**ANALYSES :**

RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz)

2,36 (s) et 2,45 (s) :  $\phi\text{CH}_3$  et  $-\text{COCH}_3$  ; 7,21 et 7,76 J=8Hz : 30 AA'BB et 7,30 à 7,50 les autres aromatiques.

**EXEMPLE 49 :** 4-méthyl-benzenesulfonate de (5-acétyl-2,3-dihydroxyphényle)

On introduit 0,7 g du produit de l'exemple 48 dans 170 ml de dioxanne. On ajoute 15 ml d'une solution acide chlorhydrique 6N. 35

On chauffe au reflux une nuit.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique

est lavée à l'eau et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 15 ml d'acétate d'éthyle.

- 5 On empâte dans 20 ml d'éther isopropylique et obtient 0,18 g de produit attendu (cristaux jaunes) F = 215°C

ANALYSES :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

\ =0 1660  
/

- 10 Aromatique 1612-1590-1544

EXEMPLE 50 : 5-(((2-aminophényl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxybenzoate de méthyle

- On procède comme à l'exemple 28 à partir de 0,52 g du produit de l'exemple 40 dans 40 ml de tétrahydrofuranne,  
15 ajoute 0,05 g de palladium sur charbon activé à 18 % et met à hydrogéner une heure.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

- On purifie sur silice avec le mélange cyclohexane 5/  
20 acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 20 ml d'acétate d'éthyle et on obtient 0,205 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 160°C.

ANALYSES :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

- 25 \ =0 1674  
/

Aromatique -NH<sub>2</sub> 1625-1615-1603-1570-1534-1490

EXEMPLE 51 : 2,2-diphényl-7-(((2-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de  
30 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,39 g de chlorure de 2-trifluorobenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 2,3 g de produit attendu (cristaux)

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

-C-OMe 1721

||

5 O

Aromatique 1624-1621-1502

**EXEMPLE 52 : 3,4-dihydroxy-5-(((2-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,1 g du produit de l'exemple 51 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 20 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, les cristaux sont essorés, lavés avec 30 ml d'éther isopropylique.

On purifie par recristallisation dans 15 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,6 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 190°C

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Région OH/NH max ~ 3460-3300

>=O 1693

Aromatique 1620-1541

**EXEMPLE 53 : 2,2-diphényl-7-(((4-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,05 g de chlorure de 4-trifluorobenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 2,4 g de produit attendu (gomme)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

>=O 1720

Aromatique 1625-1617-1588-1501

**EXEMPLE 54 : 3,4-dihydroxy-5-(((4-trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,1 g du produit de l'exemple 53 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 8 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, les cristaux sont essorés, lavés avec 30 ml d'éther isopropylique.

On purifie par recristallisation dans 15 ml d'acétate d'éthyle et 8 ml de cyclohexane et obtient 0,78 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 218°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions région OH/NH 3265-3310

15  $\lambda = 0$  1698

Aromatique 1618-1544

**EXEMPLE 55 : 7-(((2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 20 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène anhydre avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,4 g de chlorure de 2,5-diméthoxybenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 2,9 g de produit attendu (gomme blanche qui cristallise).

25 **EXEMPLE 56 : 3,4-dihydroxy-5-(((2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,9 g du produit de l'exemple 55 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

30 On chauffe au reflux pendant 12 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant 35 cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 puis purification par recristallisation dans un mélange cyclohexane 1/acétate d'é-

thyle 4, on obtient 0,43 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 180°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

5 Absorptions région OH/NH - 3430

> =0 1690

Aromatique 1618-1606-1580-1536-1504-1490

**EXEMPLE 57 :** 2,2-diphényl-7-(((3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de  
10 méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,78 g de chlorure de 3,5 trifluorométhane benzene sulfonyle.

15 On obtient ainsi 3,22 g de produit attendu (gomme)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

> =0 1726

20 Aromatique 1630-1502

**EXEMPLE 58 :** 5-(((3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 3 g du produit de l'exemple 57 dans 100 ml d'un mélange acide acétique  
25 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 15 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 150 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et séchée.

30 Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, puis purification par recristallisation dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane, on obtient 0,5 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 180°C.



**ANALYSES :**IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Région OH/NH max - 3490-3340

 $\text{>=O}$  1697

5 Aromatique 1620-1610-1541

**EXEMPLE 59 :** 2,2-diphényl-7-(((8-quinoléinyl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,3 g de chlorure de 8-quinoléine sulfonyle.

On obtient ainsi 1,9 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

15 Absence d'OH

 $\text{>=O}$  1720

Aromatique + hétérocycle 1620-1600-1568-1499

**EXEMPLE 60 :** 3,4-dihydroxy-5-(((8-quinoléinyl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

20 On procède comme à l'exemple 2 à partir du 1,8 g du produit de l'exemple 59 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 18 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés et lavés avec 80 ml d'éther isopropylique.

On obtient 1,2 g de produit attendu (cristaux blancs)

F :  $>260^\circ\text{C}$ **ANALYSES :**IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

30 Absorption OH/NH - 3420

 $\text{>=O}$  1702

Aromatique + Hétérocycle 1604-1570-1530-1498

**EXEMPLE 61** : 7-(((3,5-diméthyl-4-isoxazoly)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,1 g de chlorure de 3,5-diméthyl isoxazol-4-sulfonyle.

On obtient ainsi 2,9 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

10 Absence d'OH

\ / =O 1722

Aromatique Hétéroatome 1620-1593-1502

**EXEMPLE 62** : 3,4-dihydroxy-5-(((3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

15 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,8 g du produit de l'exemple 61 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 15 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait 20 avec trois fois 150 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

On purifie par recristallisation dans 60 ml d'acétate d'éthyle et obtient 1,3 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 210°C.

25 **ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

\ / =O 1786-1712-1690

Aromatique Hétéroatome 1602-1538-1505

**EXEMPLE 63** : 7-(((5-chloro-1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et

1,5 g de chlorure de 5-chloro 1,3-diméthyl pyrazol-4-sulfonyle.

On obtient ainsi 2,2 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

5 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{>C=O}$  1720-1704

Aromatique hétéroatome 1620-1583-1503

-SO<sub>2</sub>- possible

**EXEMPLE 64 :** 5-(((5-chloro-1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl) sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,2 g de produit de l'exemple 63 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 18 heures.

15 La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 150 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

On purifie par recristallisation dans 40 ml d'acétate d'éthyle et obtient 1,2 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 207°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{>C=O}$  1703-1688

Aromatique Hétéroatome 1613-1538-1503

25 **EXEMPLE 65 :** 2,2-diphényl-7-(((2-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 30 1,08 g de chlorure d'orthotoluène sulfonyle.

On obtient ainsi 3,2 g de produit attendu (huile)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ )

\ =O 1720  
/

Aromatique 1624-1601-1502

**EXEMPLE 66** : 3,4-dihydroxy-5-(((2-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

- 5 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,8 g de produit de l'exemple 65 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 1 nuit.

- La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait  
10 avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et séchée.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 1,8 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 175°C.

15 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption région OH/NH - 3405

\ =O 1726  
/

Aromatique 1618-1604-1536

- 20 **EXEMPLE 67** : 7-(((2,6-dinitro-4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 70 ml de chlorure de méthylène avec 0,6 ml de triéthylamine et 0,7 g  
25 de chlorure de 3,5-dinitro p toluène sulfonyle.

On obtient ainsi 1,5 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

\ =O 1722  
/

- 30 Aromatique + NO<sub>2</sub> 1642-1620-1549-1502

**EXEMPLE 68** : 3,4-dihydroxy-5-(((2,6-dinitro-4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,4 g de produit de l'exemple 67 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 12 heures.

- 5 La solution est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés, lavés avec de l'eau puis avec 40 ml d'éther isopropylique.

- 10 On purifie par recristallisation dans 25 ml d'acétate d'éthyle et 6 ml de cyclohexane et obtient 0,31 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 192°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

$\diagup$  =O 1693

Aromatique 1620-1572-1540

- 15 **EXEMPLE 69** : 2,2-diphényl-7-(((2,2,2,-trifluoroéthyl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et  
20 0,64 ml de chlorure de 2-trifluoroéthyl sulfonyle.

On obtient ainsi 2,2 g de produit attendu (gomme)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

25  $\diagup$  =O 1723

Aromatique 1623-1502

-OSO<sub>2</sub> 1304-1185

**EXEMPLE 70** : 3,4-dihydroxy-5-(((2,2,2-trifluoroéthyl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

- 30 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,4 g de produit de l'exemple 69 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant une nuit.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait

avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 puis par recristallisation dans 40 ml 5 d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane et obtient 0,8 g de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 155^{\circ}\text{C}$ .

**ANALYSES :**

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Région OH/NH : max : 3420 + absorption générale

10  $\text{>=O}$  1688

Aromatique 1620-1604-1533

**EXEMPLE 71 :** 7-(((3-carboxyphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 15 4 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 3,4 ml de triéthylamine et 2,53 g d'acide 3-chlorosulfonyl benzoïque.

On obtient ainsi 5,5 g de produit attendu (gomme blanche)

20 **ANALYSES :**

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{>=O}$  1722

Aromatique 1620-1605-1569-1502

25 **EXEMPLE 72 :** 3,4-dihydroxy-5-(((3-carboxyphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,8 g de produit de l'exemple 71 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 20 heures.

30 La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après recristallisation dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on obtient 1,1 g de produit attendu (cristaux blancs)

F = 246°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Région OH/NH : max : 3460-3310 + absorption générale

5     \     =O     1696  
      /

Aromatique Hétéroatome     1619-1606-1592

**EXEMPLE 73 :** 3,4-dihydroxy-5-(((3-méthoxycarbonyl)phényl)sulfonyl)oxy)benzoate de méthyle

On introduit 3,2 g de produit de l'exemple 71 dans  
10 400 ml de méthanol et agite 15 minutes à température ambiante. On ajoute 3,1 ml de chlorure de thionyle puis agite à température ambiante une nuit et chauffe 3 heures à reflux.

La solution est évaporée. On purifie sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 8/méthanol 2 puis par  
15 recristallisation dans 80 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane et obtient 0,9 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 205°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

20 Région OH/NH : max : 3480-3265

      \     =O     1721-1692  
      /

Aromatique     1616-1538

**EXEMPLE 74 :** 7-(((5-bromo-2-méthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

25     On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2,5 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 2,1 ml de triéthylamine et 2,05 g de chlorure de 5-bromo-2-méthoxy sulfonyle.

On obtient ainsi 3 g de produit attendu (cristaux)

30 **ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

      \     =O     1720  
      /

Aromatique 1622-1590-1570-1502

**EXEMPLE 75** : 5-(((5-bromo-2-méthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 3 g de produit de l'exemple 74 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant une nuit.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et purification par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,36 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 167°C.

15 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions OH/NH 3414-3380

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1692

Aromatique 1622-1608-1590-1570-1528

20 **EXEMPLE 76** : 3,4-dihydroxy-5-(((2-méthoxyphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On introduit 1 g de produit de l'exemple 75 dans 25 ml méthanol et ajoute 6 ml d'eau, 0,8 ml de triéthylamine et 15 mg de palladium à 5 % sur sulfate de baryum.

25 On hydrogène une heure à température ambiante sous 300 mbar de pression.

On filtre, le catalyseur est lavé avec du méthanol et le filtrat est évaporé. On solubilise dans 75 ml d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau avec 100 ml et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans 35 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane et obtient 0,29 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 171°C.

35 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)



Région OH/NH : max 3400 + absorption générale

$\diagup$  =O 1695

Aromatique 1624-1607-1592-1580-1525-1487

**EXEMPLE 77** : 2,2-diphényl-7-(((4-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-  
5 1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,27 g de chlorure de 4 nitrobenzène sulfonyl.

10 On obtient ainsi 2,6 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

-C=O 1721

15 |  
OMe

-Aromatique 1657-1621-1609-1587

-NO<sub>2</sub> 1537-1500-1480

-SO<sub>2</sub> 1301-1131

20 **EXEMPLE 78** : 3,4-dihydroxy-5-(((4-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-  
benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,5 g de produit de l'exemple 77 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

25 On chauffe au reflux pendant 15 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
30 cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, on empâte dans 30 ml d'éther isopropylique et obtient 0,55 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 220°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

35 Région OH/NH : max : 3459-3307

$\diagup$  =O 1696

Aromatique 1617-1608-1531

**EXEMPLE 79** : 2,2-diphényl-7-(((3-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- 5 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,27 g de chlorure de 4-nitrobenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 2,6 g de produit attendu (cristaux)

10 **ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

$\diagup$  =O 1720

-NO<sub>2</sub> 1540-1354

Aromatique 1620-1610-1502

- 15 **EXEMPLE 80** : 3,4-dihydroxy-5-(((3-nitrophényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,5 g de produit de l'exemple 79 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

- 20 On chauffe au reflux pendant 15 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

- Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
25 cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et purification par recristallisation dans 40 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,180 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 224°C.

**ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

- 30 -OH - 3462-3302

-C=O 1697

-Aromatique + NO<sub>2</sub> 1620-1607-1531

-SO<sub>2</sub> - 1313-1190

**EXEMPLE 81** : 2,2-diphényl-7-(((2-trifluorométhoxy)phényl)

**sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 5 1,49 g de chlorure de 2-trifluorométhoxy benzène sulfonyle.

On obtient ainsi 2,54 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

10  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1720$

Aromatique 1622-1593-1502

**EXEMPLE 82 : 3-(((2-(trifluorométhoxy)phényl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydroxy-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,2 g de 15 produit de l'exemple 81 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 15 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés, lavés à l'eau et à l'éther isopropylique.

20 Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, on obtient 1,5 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 138°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

25 Région OH/NH : max : 3476-3316 + absorption générale

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1693$

Aromatique 1617-1608-1593-1540

**EXEMPLE 83 : 3-(((4-aminophényl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydroxy-benzoate de méthyle**

30 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 0,43 g de produit de l'exemple 78 dans 40 ml de tétrahydrofurane, ajoute 0,05 g de palladium sur charbon activé à 18 % et hydrogène une heure sous 600 mbar de pression.

Après purification sur silice avec le mélange cyclo-

hexane 5/acétate d'éthyle 5 puis recristallisation dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on obtient 0,120 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 165°C.

**ANALYSES :**

- 5 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )  
Absorption OH/NH

$\text{>=O}$  1706

Aromatique +NH<sub>2</sub> def 1646-1612-1598-1537-1507

- EXEMPLE 84 :** 3-(((3-aminophényl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydroxy-10 benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 28 à partir de 0,25 g de produit de l'exemple 80 dans 30 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,05 g de palladium sur charbon activé à 18 % et hydrogène une heure sous 600 mbar de pression.

- 15 Après purification sur silice avec le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle, on obtient 0,035 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 194°C.

**ANALYSES :**

- 20 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )  
Absorptions complexes OH/NH

$\text{>=O}$  1680-1692

Aromatique NH<sub>2</sub> 1614-1603-1537-1518

- EXEMPLE 85 :** 4-(((2-cyanophényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-25 1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,2 g de chlorure de 2-cyano benzène sulfonyle.

- 30 On obtient ainsi 3 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

- IR CHCl<sub>3</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ )  
Absence de fonction OH

$\diagup$  =O 1722

Aromatique 1624-1589-1572-1502

-C≡N 2240

**EXEMPLE 86 : 3-(((2-cyanophényl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydroxy-5 benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 3 g de produit de l'exemple 85 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 20 heures.

- 10 La solution est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés et lavés avec 80 ml d'éther isopropylique.

Après purification par recristallisation dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane, on essore, lave à l'éther isopropylique et obtient 1,1 g de produit attendu 15 (cristaux blancs) F = 195°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions : OH/NH 3470-3310

C≡N - 2235

20  $\diagup$  =O 1694

Aromatique 1618-1610-1565-1544

**EXEMPLE 87 : 7-(((3-bromo-2-chloro-5-thiényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 25 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 1,6 ml de triéthylamine et 1,7 g de chlorure de 3-bromo-2-chloro-thiophène-5-sulfonyle.

On obtient ainsi 3,39 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

30 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

$\diagup$  =O 1720

Système conj. + Aromatique 1621-1585-1501

**EXEMPLE 88 : 5-(((3-bromo-2-chloro-5-thiényle)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,6 g de produit de l'exemple 87 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 20 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 150 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

10 On recristallise dans 45 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,6 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 195°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Région OH/NH : max ~ 3480-3290

15  $\text{>=O}$  1701

Aromatique Hétéroatome 1613-1536

**EXEMPLE 89 : 7-(((2-chloro-3-nitro-5-thiényle)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 20 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 1,2 ml de triéthylamine et 1,5 g de chlorure de 2-chloro-3-nitrothiophène-5-sulfonyle.

On obtient ainsi 2,35 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

25 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

$\text{>=O}$  1720

Hétérocycle + Aromatique + NO<sub>2</sub> 1624-1590-1549-1516-1504

**EXEMPLE 90 : 5-(((2-chloro-3-nitro-5-thiényle)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle**

30 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 2,1 g de produit de l'exemple 89 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 18 heures.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés et lavés avec 80 ml d'éther isopropylique.

On recristallise dans 45 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml de cyclohexane et obtient 0,46 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 223°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions OH/NH 3465-3310

$\text{>C=O}$  1696

10 Système conj + Aromatique + NO2 1618-1610-1545-1512

**EXEMPLE 91** : 7-(((3,5-dichloro-2-hydroxyphényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 0,27 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 2,87 g de chlorure de 3,5-dichloro-2-hydroxybenzène sulfonyle.

On obtient ainsi 1,9 g de produit attendu (gomme)

**ANALYSES :**

20 IR CHCl3 (cm<sup>-1</sup>)

$\text{>C=O}$  1722

Aromatique 1627-1619-1587-1498

**EXEMPLE 92** : 5-(((3,5-dichloro-2-hydroxyphényl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydroxy-benzoate de méthyle

25 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,8 g de produit de l'exemple 91 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant une nuit.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait 30 avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

On recristallise dans 60 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane et obtient 0,45 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 197°C.

**ANALYSES :**IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorptions région OH/NH

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1704$ 

5 Aromatique 1612-1536

**EXEMPLE 93 : 2,2-diphényl-7-(((5-(3-isoxazolyl)-2-thiényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 120 ml de chlorure de méthylène avec 1,2 ml de triéthylamine et 1,45 g de chlorure de 5-(isoxazol-3-yl)thiophène-2-sulfonyle.

On obtient ainsi 2 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

15 Absence d'OH

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1722$ 

Aromatique 1624-1606-1502

**EXEMPLE 94 : 3,4-dihydroxy-5-(((5-(3-isoxazolyl)-2-thiényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

20 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,9 g de produit de l'exemple 93 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 15 heures.

25 La suspension est versée dans 300 ml d'eau et les cristaux sont essorés et lavés avec 80 ml d'éther isopropylique.

On purifie par recristallisation dans 45 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml de cyclohexane et obtient 0,55 g de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 198^\circ\text{C}$ .

**ANALYSES :**30 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorptions OH/NH : max ~ 3414

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1694$



Aromatique + hétérocycle 1605-1536

**EXEMPLE 95** : 1-(2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-propanone

**STADE 1** : 1-(2,2-diphényl-7-((benzyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-propanone

On procède comme au stade 4 de l'exemple 48 à partir de 3,2 g du produit obtenu au stade 3 de l'exemple 48 dans 50 ml d'hexaméthyl phosphotriamide anhydre, ajoute 1,1 ml de trétraéthylétain puis 0,032 mg de chloro(benzyl)bis (triphénylphosphine)palladium II et chauffe cinq heures à 60°C.

On obtient ainsi 1,35 g de produit attendu (cristaux jaune pâle).

**ANALYSES :**

15 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

> =O 1678

Aromatique 1627-1603-1586-1508-1497

**STADE 2** : 1-(2,2-diphényl-7-hydroxy-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-propanone

20 On procède comme au stade 5 de l'exemple 48 à partir de 1,3 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 60 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,1 g de palladium à 5 % sur charbon activé et hydrogène pendant deux heures sous 600 mbar de pression.

25 On obtient ainsi 0,8 g de produit attendu (gomme blanche qui cristallise).

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption générale OH/NH

30 Région	C=O	}	1640
	COO <sup>⊖</sup>	}	large complexe
	aromatique	}	

**STADE 3** : 1-(2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-propanone

35 On procède comme au stade 6 de l'exemple 48 à partir de 0,8 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 60 ml de

chlorure de méthylène avec 0,5 ml de triéthylamine et 0,48 g de chlorure de tosyloxy en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 0,9 g de produit attendu (huile)

5 **ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

$\diagup$  =O 1682

Aromatique 1617-1599-1496

SO<sub>2</sub> 1379-1192-1179

10 **EXEMPLE 96 : 4-méthyl-benzenesulfonate de (2,3-dihydroxy-5-(1-oxopropyl)phényle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 0,8 g de produit de l'exemple 95 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

15 On chauffe au reflux pendant 24 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau et évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
20 cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, et recristallisation dans 10 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane, on obtient 0,20 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 178°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

25 Absorption complexe région OH/NH

$\diagup$  =O 1670

Aromatique 1616-1602-1545-1498

**EXEMPLE 97 : 2,2-diphényl-7-(benzoylamino)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

30 **STADE 1 : 3,4-dihydroxy-5-nitro-benzaldehyde**

On introduit 10 g de nitrovaniline dans 100 g de chlorhydrate de pyridine et chauffe à 180°C pendant 30 minutes.

Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 200 ml d'acétate

d'éthyle. La phase organique est lavée abondamment avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, séchée et évaporée à sec. Les cristaux obtenus sont empâtés dans l'éther isopropylique.

On obtient ainsi 6,3 g de produit attendu (cristaux 5 marrons).

ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption complexe OH/NH

$\text{>=O}$  1687

10 Aromatique 1ere bande NO2 1621-1592-1579-1545

STADE 2 : 2,2-diphényl-7-nitro-1,3-benzodioxole-5-carboxaldehyde

On introduit 1 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 1,02 ml de dichlorodiphénylméthane et agite 3 minutes à 15 180°C.

On laisse refroidir à température ambiante et purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2.

On obtient ainsi 1,1 g de produit attendu.

20 ANALYSES :

IR CHCl3 ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absence d'OH

$\text{>=O}$  1701

Aromatique + NO2 1628-1620-1609-1586-1541-1495

25 STADE 3 : 2,2-diphényl-7-nitro-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 1,1 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 110 ml de méthanol anhydre, ajoute 0,6 g de cyanure de sodium et agite trente minutes à température 30 ambiante.

On ajoute 0,2 ml d'acide acétique glacial et 10 g de bioxyde de manganèse et agite 24 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est filtré, l'oxyde de manganèse

lavé à l'acétate d'éthyle, le filtrat lavé à l'eau et la phase organique est séchée puis évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 1,2 g de produit attendu 5 (cristaux jaunes).

STADE 4 : 2,2-diphényl-7-amino-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 1,3 g de produit obtenu au stade 3 ci-dessus dans 60 ml de tétrahydrofurane, ajoute 0,1 g de 10 palladium à 18 % sur charbon activé et hydrogène 2 heures sous 600 mbar de pression.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 15 7/ acétate d'éthyle 3 et obtient 1,1 g de produit attendu (gomme blanche)

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

=C-NH<sub>2</sub> 3430-3390

20 > =O 1713

NH<sub>2</sub> + Aromatique 1649-1609-1586-1508

STADE 5 : 2,2-diphényl-7-(benzoylamino)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 0,4 g du produit obtenu au stade 4 ci-dessus dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre, ajoute 25 0,25 ml de pyridine et 0,15 ml de chlorure de benzoyle et agite une nuit à température ambiante.

On verse dans 100 ml d'eau, la phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis est 30 extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 0,5 g de produit 35 attendu.

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)  
Peu ou pas de =C-NH<sub>2</sub>  
=C-NH 3430  
> =O 1716-1685

5 Aromatique + amide II 1639-1619-1602-1580-1536-1496

**EXEMPLE 98** : 3,4-dihydroxy-5-(benzoylamino)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 0,7 g de produit de l'exemple 97 dans 100 ml d'un mélange acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 4 heures.

La solution est versée dans 300 ml d'eau, on extrait avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

15 Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, puis purification par recristallisation dans 10 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de cyclohexane, on obtient 0,21 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 211°C.

20 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)  
Absorption OH/NH ~ 3420 + absorption générale  
-C=O ~ 1675

Aromatique + amide II 1610-1580-1550-1510-1488

25 **EXEMPLE 99** : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carbothioate de O-méthyle

On introduit 4,5 g du produit de l'exemple 23 dans 45 ml de toluène anhydre et ajoute progressivement 18 g de réactif de Lawesson pendant 8 jours de reflux.

30 Le milieu réactionnel est versé dans 150 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et séchée.

Après purification sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 1,3 g de produit attendu (cristaux jaunes).

**ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Système conj + Aromatique 1620-1600-1498

**EXEMPLE 100** : 3,4-dihydroxy-5-(4-méthylphényl)-  
benzenecarbothioate de O-méthyle

5 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,2 g de produit de l'exemple 99 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant une nuit.

La suspension est versée dans 300 ml d'eau, on extrait  
10 avec trois fois 100 ml d'éther isopropylique et la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5, puis recristallisation dans  
30 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane, on obtient  
15 0,33 g de produit attendu.

**ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH ~3563

Aromatique 1619-1598-1508-1495

20 -SO<sub>2</sub> -1192-1178

**EXEMPLE 101** : 4,5-dihydroxy-3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)  
oxy)-2-(phénylméthyl)benzoate de méthyle

**STADE 1** : 3,4-dihydroxy-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-  
benzoate de méthyle

25 On procède comme à l'exemple 3 à partir de 3 g de gallate de méthyle dans 90 ml diméthylformamide, 1,56 g d'hydru-  
drure de sodium, 2,7 ml de triéthylborate et 2,9 ml de bro-  
mure de benzyle.

On obtient ainsi 1 g de produit attendu.

30 **STADE 2** : 3 hydroxy 4,5-(diphénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-  
benzoate de méthyle

On introduit 2 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus  
dans 50 ml de diméthylformamide, ajoute 0,26 g d'hydru-  
re de sodium, agite une heure à température ambiante, ajoute  
35 0,65 ml de bromure de benzyle en solution dans 15 ml de  
diméthylformamide et agite deux heures à température  
ambiante.

La solution est versée dans 150 ml d'eau. La phase

aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée abondamment à l'eau, séchée et évaporée à sec.

On purifie par recristallisation dans l'éther isopropy-  
5 lique et obtient 2,39 g de produit attendu (cristaux jaunes).

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH - 3515

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1718

10 Aromatique 1605-1576-1502-1495

STADE 3 : 3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-4,5-  
(diphénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-benzoate de méthyle

On introduit 0,4 g du produit obtenu au stade 2 ci-  
dessus dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre, ajoute  
15 0,15 ml de triéthylamine, agite 5 minutes à température  
ambiante, 0,170 g de chlorure de tosyle en solution dans  
10 ml de chlorure de méthylène et agite deux heures à tempé-  
rature ambiante.

La solution est versée dans 150 ml d'eau. La phase  
20 aqueuse est extraite avec trois fois 150 ml de chlorure de  
méthylène. La phase organique est lavée abondamment à l'eau,  
puis avec 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N et sé-  
chée.

On purifie par chromatographie sur silice avec le mé-  
25 lange éluant cyclohexane / 7 acétate d'éthyle 3 et obtient 0,6  
g de produit attendu (cristaux blancs).

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

30  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1722

Aromatique 1599-1565-1500-1495

STADE 4 : 4,5-dihydroxy-3-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-2-  
(phénylméthyl)-benzoate de méthyle

On introduit 0,6 g du produit obtenu au stade 3 ci-

dessus dans 30 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,1 g de palladium sec à 10 % sur charbon activé et hydrogène pendant une heure sous une pression de 500 mbar.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate 5 d'éthyle et le filtrat évaporé.

On purifie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle puis par rescritallisation dans 5 ml d'acétate d'éthyle et 3 ml de cyclohexane et obtient 0,180 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 169°C.

10 ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption OH/NH ~ 3418

$\diagup$  =O 1702

Aromatique 1620-1596-1518-1494

15 EXEMPLE 102 : acide 3,4-dihydroxy-2-(phénylméthyl)-5-(phénylméthoxy)-benzoïque

On introduit 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 101 dans 25 ml de soude concentrée et chauffe 1 h 30 à 80°C.

20 On verse sur 300 ml de glace + 26 ml d'acide chlorhydrique concentré et agite une heure.

La phase aqueuse est extraite avec trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 500 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

25 On purifie sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 95/méthanol 5 puis par recristallisation dans 35 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml de cyclohexane et obtient 0,45 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 177°C.

ANALYSES :

30 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Région OH/NH : max : 3515 + absorption générale

$\diagup$  =O 1688

Aromatique 1620-1604-1588-1510-1506-1497

EXEMPLE 103 : 2,2-diphényl-7-(((3-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-



**1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2,1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 20 ml de chlorure de méthylène, 1 ml de triéthylamine et 1,22 g de 5 métatoluène sulfonyl chloride dans 5 ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 1,9 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

10 Absence d'OH

$\text{>C=O}$  1720

Aromatique 1622-1588-1502

**EXEMPLE 104 : 3,4-dihydroxy-5-(((3-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

15 On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,9 g de produit de l'exemple 103, 70 ml d'acide acétique et 15 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant douze heures et verse sur un mélange eau + glace.

20 On extrait par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle et évapore à sec.

Après chromatographie sur silice dans le mélange acétate d'éthyle 5/cyclohexane 5, on lave à l'éther isopropylique et obtient 0,65 g de produit attendu (cristaux blancs)

**25 ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption région OH/NH 3460-3270

$\text{>C=O}$  1708

Aromatique 1616-1538

**30 EXEMPLE 105 : 4-hydroxy-3-(4-méthylphénylsulfonyl)oxy)-5-nitro benzoate de méthyle**

**STADE 1 :** 4 hydroxy-3-(4-méthylphénylsulfonyl)oxy)-5-nitro benzaldehyde

On introduit 0,5 g du produit obtenu au stade 1 de

l'exemple 97 dans 60 ml de diméthylformamide anhydre, ajoute 0,26 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile et agite 1 h 30 à température ambiante.

On ajoute goutte à goutte 0,51 g de chlorure de tosyle en solution dans 15 ml de diméthylformamide et agite 4 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est versé dans 150 ml d'eau et 50 ml d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée à sec.

On recristallise dans 12 ml d'acétate d'éthyle puis chromatographie sur silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle et obtient ainsi 0,3 g de produit attendu (cristaux jaunes).

15 ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption OH/NH

$\text{>=O}$  1686

Aromatique +  $\text{NO}_2$  1624-1598-1548

20 STADE 2 : 4-hydroxy-3-(4-méthylphénylsulfonyl)oxy)-5-nitro benzoate de méthyle

On introduit 0,36 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 40 ml de méthanol anhydre, ajoute 0,16 g de cyanure de sodium et agite trente minutes à température ambiante.

On ajoute 0,08 ml d'acide acétique glacial et 3 g de bioxyde de manganèse et agite 24 heures à température ambiante.

On filtre, l'oxyde de manganèse est lavé à l'acétate d'éthyle, le filtrat est évaporé à sec, puis solubilisé dans 50 ml d'acétate d'éthyle et lavé à l'eau ; la phase organique est évaporée à sec.

On recristallise dans 6 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de cyclohexane et obtient 0,31 g de produit attendu (cristaux jaunes).

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

OH - 3598

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1729$

Aromatique + NO<sub>2</sub>      1629-1599-1551

5 **EXEMPLE 106** : acide 4-(((2,3-dihydroxy-5-(méthoxycarbonyl)phényl)oxy)sulfonyl)-benzoïque

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,2 g de produit de l'exemple 37 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20 et chauffe au reflux pendant 48 heures.

- 10 La solution est versée dans 300 ml d'eau. Les cristaux sont essorés et lavés avec 30 ml d'éther isopropylique.

Après purification par recristallisation dans 15 ml de méthanol, on obtient 0,33 g de produit attendu (cristaux blancs) F >260°C.

15 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption région OH/NH max - 3455-3308

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1695$

Aromatique      1615-1580-1534

20 **EXEMPLE 107** : 2,2-diphényl-7-(((2,4,6-triméthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2,1 g de produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 20 ml de chlorure de méthylène, 1 ml de triéthylamine et 1,44 g de 25 2 mésitylène sulfonyl chloride.

On obtient ainsi 2,4 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES** :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

30  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1720$

Aromatique      1628-1618-1605-1570-1502

SO<sub>2</sub>    1305-1180

**EXEMPLE 108** : 3,4-dihydroxy-5-(((2,4,6-triméthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,6 g du produit de l'exemple 107, 50 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant 15 heures et verse sur un mélange eau + glace. Les cristaux sont essorés et lavés à l'éther isopropylique.

Après purification par chromatographie sur silice dans le mélange acétate d'éthyle 5/cyclohexane 5, on obtient 0,52 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption complexe région OH/NH

15  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1576$

Aromatique 1612-1604-1565-1536

**EXEMPLE 109** : 2,2-diphényl-7-(((5-(2-pyridinyl)-2-thienyl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2,1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 20 ml de chlorure de méthylène, 1 ml de triéthylamine et 1,9 g de chlorure de 2-(pyrid 2-yl)thiophène 5 sulfonyle.

On obtient ainsi 3 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

25 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1720$

Aromatique Hétéroatome 1628-1620-1588-1570-1502

-OSO<sub>2</sub>- 1304-1186

30 **EXEMPLE 110** : 3,4-dihydroxy-5-(((5-(2-pyridinyl)-2-thiényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,5 g de produit de l'exemple 109, 50 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant 15 heures et verse sur un mélange eau + glace. On extrait par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle et sèche. Les cristaux sont essorés et lavés à l'éther éthylique.

- 5 Après purification par recristallisation dans l'acétate d'éthyle + hexane, on obtient 0,53 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

- 10 Absorption complexe OH/NH

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1703-1689$

Aromatique Hétéroatome 1612-1588-1570-1535

**EXEMPLE 111 :** 7-(((4-(acétylamino)phényl)sulfonyl)oxy)-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- 15 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 2,1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 20 ml de chlorure de méthylène, 1 ml de triéthylamine et 1,7 g de chlorure de N-acétylsulfanilyle.

On obtient ainsi 2,9 g de produit attendu (cristaux).

- 20 **ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

=C-NH- 3440

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1713$

- 25 Aromatique + Amide II 1629-1620-1593-1513-1503

**EXEMPLE 112 :** 3,4-dihydroxy-5-(((4-(acétylamino)phényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

- On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,5 g de produit de l'exemple 111, 50 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant 12 heures et verse sur un mélange eau + glace. Les cristaux sont essorés et lavés à l'éther éthylique puis séchés.

Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on

obtient 0,65 g de produit attendu.

**ANALYSES :**

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorptions complexes région OH/NH

5  $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1720-1674$

Aromatique amide II  $1604-1593-1537$

**EXEMPLE 113 :** 2,2-diphényl-7-(((2-thiényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 10 2,1 g du produit de l'exemple 1 dans 20 ml de chlorure de méthylène, 1,25 ml de triéthylamine et 1,4 g de chlorure de thiophène sulfonyle dans 5 ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 2,1 g de produit attendu (cristaux).

**ANALYSES :**

15 IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

-C-OMe  $1720$

||

O

Aromatique Hétéroatome  $1641-1626-1620-1503$

20 -OSO<sub>2</sub>-  $1303-1186$

**EXEMPLE 114 :** 3,4-dihydroxy-5-(((2-thiényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,9 g de produit de l'exemple 113, 70 ml d'acide acétique et 15 ml 25 d'eau.

On chauffe à  $120^\circ\text{C}$  pendant 12 heures et verse sur un mélange eau + glace. Les cristaux sont essorés et lavés à l'eau puis à l'éther isopropylique.

Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle + 30 hexane, on obtient 0,30 g de produit attendu (cristaux)

**ANALYSES :**

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Région OH/NH : max  $\sim 3400$  + absorption générale

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1688$

Aromatique Hétéroatome 1612-1540

**EXEMPLE 115** : 2,2-diphényl-6-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

**STADE 1** : 2,4,5-trihydroxy benzoate de méthyle

- 5 On introduit 0,9 g de 2,5-dihydroxy-4-méthoxy benzoate de méthyle, 2,7 g de chlorure d'aluminium et 50 ml de dichloroéthane.

On chauffe au reflux pendant 5 heures et verse sur un mélange eau + HCL 2N.

- 10 On extrait par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle totale est séchée. On chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 55 et obtient 0,4 g de produit attendu.

**ANALYSES** :

- 15 IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorptions OH/NH 3460-3330

Aromatique 1608-1590-1530

**STADE 2** : 2,2-diphényl-6-hydroxy-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- 20 On introduit 0,6 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 0,6 ml de dichlorodiphénylméthane, porte à 180°C pendant 10 minutes puis verse sur 50 ml d'eau.

On extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle est séchée puis évaporée à sec.

- 25 Après chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2, on obtient 1,5 g d'une huile qui cristallise ; les cristaux sont lavés à l'hexane puis séchés à 50°C sous vide.

On obtient 0,55 g de produit attendu (cristaux).

- 30 **ANALYSES** :

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

-OH chélaté de 3500 à 3000

-C=O 1666 (ester conj chélaté)

|

- 35 OMe 1440

Aromatique 1640-1625-1602-1528-1508-1483

**STADE 3** : 2,2-diphényl-6-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 0,3 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 5 ml de diméthylformamide et 0,17 ml de triéthylamine puis 0,25 g de chlorure de tosyle et agite environ 48 heures. On verse le milieu réactionnel sur eau + HCl 2N. On extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle, la phase acétate d'éthyle totale est évaporée à sec.

On chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 puis dans le mélange cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient 0,25 g de produit attendu 10 (huile).

**ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-C=O complexe - 1728-1710

-C=O chélaté 1655-1627

15 + Aromatique 1599-1577-1491

OSO<sub>2</sub> 1194-1178

**EXEMPLE 116 : 4,5-dihydroxy-2-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 0,25 g de 20 produit de l'exemple 115, 10 ml d'acide acétique et 2 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant 12 heures et verse sur un mélange eau + glace. On extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle et sèche.

25 Après chromatographie sur silice dans le mélange acétate d'éthyle 5/cyclohexane 5, on lave au pentane et on obtient 0,1 g de produit attendu (cristaux blancs).

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

30 -OH - 3450-3425

-C=O 1720

-Aromatique 1620-1612-1595-1530

-OSO<sub>2</sub> possible - 1295-1190-1175

**EXEMPLE 117 : 2,2-diphényl-4-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-**

35 **1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

**STADE 1 : 2,3,4 trihydroxy benzoate de méthyle**

On introduit 5 g d'acide 2,3,4-trihydroxybenzoïque dans 75 ml de méthanol et ajoute 6,5 ml de chlorure de thionyle.



On porte au reflux pendant 24 heures, élimine l'excès de chlorure de thionyle par entraînement à l'hexane, chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 5/acétate d'éthyle 5 et obtient 4 g de produit attendu.

5 ANALYSES :

IR NUJOL ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absorption complexe région OH/NH

$\diagup$  =O 1660

Aromatique 1615-1520

10 STADE 2 : 2,2-diphényl-4-hydroxy-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 2 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 2,2 ml de dichlorodiphénylméthane et porte à  $160^{\circ}\text{C}$ - $180^{\circ}\text{C}$  pendant 20 minutes.

15 On laisse refroidir, dilue le milieu réactionnel par 20 ml d'acétate d'éthyle et chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 9/acétate d'éthyle 1.

On obtient ainsi 3,5 g de produit attendu (cristaux).

ANALYSES :

20 IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

OH sous forme chelaté

$\diagup$  =O 1682

Aromatique 1630-1615-1609-1496

25 STADE 3 : 2,2-diphényl-4-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On introduit 1,4 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 20 ml de diméthylformamide, 0,8 ml de triéthylamine et 0,84 g de chlorure de tosyle.

30 On agite 4 heures à température ambiante, verse le milieu réactionnel sur eau + HCl 2N, extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle et la phase acétate d'éthyle totale est évaporée à sec.

On chromatographie sur silice dans le mélange cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3 et obtient une huile qui cristal-

lise ; les cristaux sont essorés et lavés au pentane puis séchés.

On obtient 1,5 g de produit attendu.

**ANALYSES :**

5 IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence de OH

-C=O 1722-1435

|

OMe

10 Aromatiques 1626-1595-1525-1495-1484

OSO<sub>2</sub> 1295-1190-1178

**EXEMPLE 118 : 3,4-dihydroxy-2-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle**

On procède comme à l'exemple 2 à partir de 1,2 g de  
15 produit de l'exemple 117, 50 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau.

On chauffe à 120°C pendant 24 heures et verse sur un mélange eau + glace. On extrait par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle et sèche.

20 Après chromatographie sur silice dans le mélange acétate d'éthyle 5/cyclohexane 5, on lave au pentane et obtient 0,44 g de produit attendu (cristaux blancs)

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

25 -OH ~ 3540-3320

-C=O 1695

-Aromatique 1620-1598-1510-1504-1495

-OSO<sub>2</sub> possible ~ 1300-1190-1175

**EXEMPLE 119 : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)**

30 **sulfonyl)oxy)-4-(phénylméthyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

**STADE 1 : 2,2-diphényl-7-(phénylméthoxy)-4-(phénylméthyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle**

On introduit 2 g du produit obtenu au stade 1 de  
35 l'exemple 101 dans 1,2 ml de dichlorodiphénylméthane et chauffe à 60°C pendant 2h30.

On laisse refroidir à température ambiante la solution obtenue et purifie sur silice avec le mélange éluant cyclo-

hexane 1/chlorure de méthylène 9. On obtient 2,6 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 106°C.

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

5 Absence OH/NH

>=O 1713

Aromatique 1639-1600-1586-1495

STADE 2 : 2,2-diphényl-7-hydroxy-4-(phénylméthyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

- 10 On introduit 1,1 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 60 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,1 g de palladium et hydrogène une heure sous 400 mbar de pression.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

- 15 On obtient 0,91 g de produit attendu (mousse blanche)

ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH 3579

Aromatique 1648-1613-1604-1584-1495

- 20 STADE 3 : 2,2-diphényl-7-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-4-(phénylméthyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxylate de méthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 100 ml de chlorure de méthylène anhydre.

- 25 On ajoute 0,5 ml de triéthylamine, agite 15 minutes, ajoute 0,46 g de chlorure de tosyle et agite deux heures à température ambiante.

- 30 On verse dans 300 ml d'eau. La phase aqueuse est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis est extraite avec trois fois 100 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec 300 ml d'eau, séchée et évaporée à sec.

On recristallise dans 30 ml d'éther isopropylique et obtient 0,9 g de produit attendu (cristaux blancs)

- 35 ANALYSES :

IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

Absence d'OH

-OSO<sub>2</sub>- 1302-1180

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1718

Aromatique 1632-1611-1597-1495

5 **EXEMPLE 120** : 3,4-dihydroxy-5(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-2-(phénylméthyl)-benzoate de méthyle

On introduit 0,8 g du produit de l'exemple 119 dans 100 ml d'un mélange acide acétique 80/eau 20.

On chauffe au reflux pendant 40 heures.

10 On verse sur 300 ml de glace et agite une heure. Les cristaux sont essorés et solubilisés dans 75 ml d'acétate d'éthyle. La solution est évaporée à sec.

Après chromatographie sur silice avec le mélange éluant cyclohexane 7/acétate d'éthyle 3, on obtient 0,250 g de  
15 produit attendu (cristaux blancs) F = 137°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL cm<sup>-1</sup>

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = O$  1718-1697

Aromatique 1598-1586-1498

20 **EXEMPLE 121** : 3-amino-4-hydroxy-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzenecarboxylate de méthyle

On introduit 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 105 dans 30 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 0,05 g de palladium à 18 % sur charbon activé et hydrogène pendant 2 heures sous  
25 une pression de 600 mbar.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat évaporé.

Après purification par recristallisation dans 18 ml d'acétate d'éthyle, on obtient 0,21 g de produit attendu  
30 (cristaux beiges) F = 190°C.

**ANALYSES :**

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorptions OH/NH 3494-3480-3396

NH<sub>2</sub>



1706

Aromatique + NH<sub>2</sub> def 1626-1598-1520

**EXEMPLE 122** : 4-hydroxy-3-((4-hydroxybutyl)amino)-5-(((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy)-benzoate de méthyle

- 5 On procède comme au stade 4 de l'exemple 97 à partir de 0,28 g du produit obtenu à l'exemple 105 dans 30 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,05 g de palladium à 18 % sur charbon activé et hydrogène une heure sous une pression de 600 mbar.

On filtre, le catalyseur est lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est évaporé.

On purifie sur silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis par recristallisation dans 5 ml d'acétate d'éthyle et obtient 0,08 g de produit attendu (cristaux jaunes) F = 113°C.

15 **ANALYSES** :

IR NUJOL (cm<sup>-1</sup>)

Absorption OH/NH : max ~ 3565-3430



1712

Aromatique + NH<sub>2</sub> 1608-1599-1530

20 **EXEMPLE 123** : Composition pharmaceutique.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 18 ..... 50 mg

Excipient pour un comprimé terminé à ..... 200 mg

- 25 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Résultats pharmacologiques

ETUDE DE L'ACTIVITE SUR RECEPTEUR A DE L'ENDOTHELINE

- On effectue une préparation membranaire à partir de coeur (ventricules) de rat. Le tissu est broyé au POLYTRON dans un tampon Tris 50 mM pH = 7,4.

Après 30 minutes à 25 °C (B.M.) l'homogénat est centrifugé à 30000 g pendant 15 minutes (2 centrifugations avec reprise intermédiaire dans le tampon Tris pH. 7,4).

Les culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 25 mM, pepstatine A 5 microg/ml, aprotinine 3 microg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3mM, EGTA 1mM pH 7,4).

On répartit des fractions aliquotes de 2 ml dans des 5 tubes à hémolyse et ajoute de la  $^{125}\text{I}$  Endothéline (environ 50000 dpm/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à  $3 \cdot 10^{-5}$  M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 10 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition d'endothéline à  $10^{-6}$  M (en triple). On incube à 25 °C pendant 15 60 minutes, remet au bain-marie à 0 °C, pendant 5 minutes, filtre sous pression réduite, rince au tampon Tris 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI50), c'est-à-dire en concentration de 20 produit étudié exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultat :

Les CI50 trouvées pour les produits des exemples sont données dans le tableau I ci-après, en nanomoles.

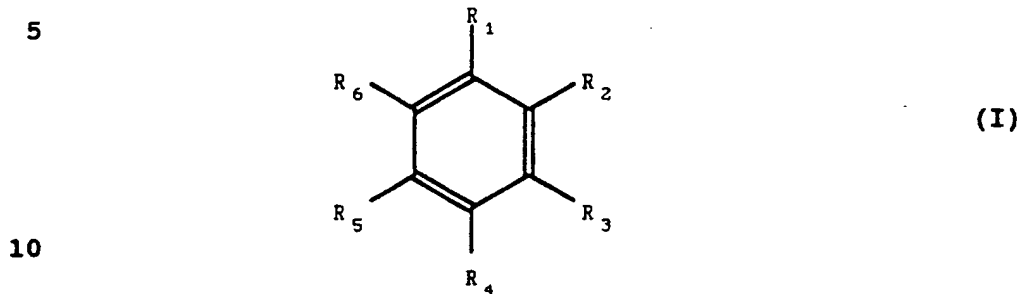
25 Résultats :

TABLEAU I

Produit des exemples	Récepteur A de l'endothéline CI50 en nanomoles
18	210
109	580

**REVENDICATIONS**

1) A titre de médicaments, les produits de formule (I) :



dans laquelle  $R_1$  représente :

- l'atome d'hydrogène
- le radical formyle
- 15 - un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, carbonyle, amino, amino substitué, carbamoyle et carbamoyle substitué,
- 20 - un radical aryle éventuellement substitué,
  - les radicaux mercapto, alkylthio, arylthio,
  - les radicaux alkylcarbonyloxy ou phénylcarbonyloxy,
  - le radical carboxy libre ou salifié,
  - le radical C- $R_7$



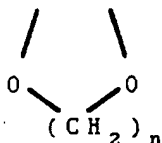
dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_7$  représente un radical alkyle, alcoxy, phényle ou amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl, tous ces radicaux alkyl, alcoxy et phényle étant éventuellement substitués,

$R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que ou bien identiques ou différents, ils sont choisis parmi :

- a) l'atome d'hydrogène,
- 35 b) le radical hydroxyle éventuellement substitué par un radical alkyle, aryle ou A-sulfonyl- dans lequel le radical A représente un radical alkyle ou aryle, tous les radicaux alkyle et aryle étant éventuellement substitués,

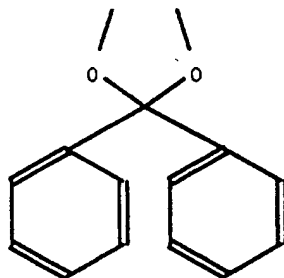
c) le radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle et A-sulfonyl- tel que défini ci-dessus, ou bien l'un de  $R_3$  et  $R_5$  est choisi parmi les valeurs indiquées 5 ci-dessus et les deux autres forment ensemble le radical

10



dans lequel n représente 1 ou 2, ou le radical

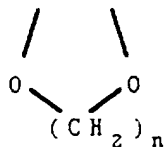
15



20

$R_2$  et  $R_6$ , identiques ou différents entre eux et de  $R_5$ , sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_5$  et les radicaux nitro, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié 25 et les radicaux alkyl éventuellement substitués par un radical hydroxyle, alcoxy ou aryle, étant entendu que deux au moins de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ou bien, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydroxyle et amino, ces radicaux hydroxyle et amino étant éventuellement substit- 30 tués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, ou bien forment ensemble l'un des radicaux

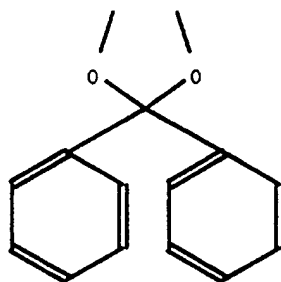
35



ou



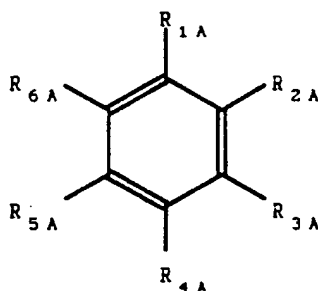
5



10 tels que définis ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables  
 15 desdits produits de formule (I).

2) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule (I<sub>A</sub>) :

20

(I<sub>A</sub>)

25

dans laquelle R<sub>1A</sub> représente

- l'atome d'hydrogène

30 - le radical formyle

- un radical alkyl éventuellement substitué par un radical hydroxyle ou alcoxy,

- le radical phényle, pyridyle, pyrimidyle, imidazole, oxazolyle ou oxazolinyle,

35 - le radical carboxy libre ou salifié,

- un radical C-R<sub>7A</sub>

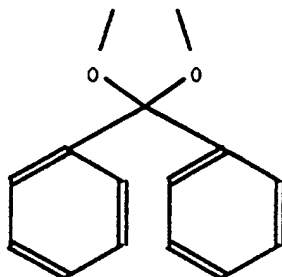


dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R<sub>7A</sub> représente un radical alkyle, alcoxy ou amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl

R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> et R<sub>5A</sub> sont tels que deux d'entre eux :

- 5 soit identiques, représentent le radical hydroxyle,  
soit consécutifs, forment ensemble un radical

10



15

soit sont choisis parmi les radicaux hydroxyle et amino éventuellement protégés ainsi qu'il est défini ci-après et l'autre de R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> et R<sub>5A</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical amino et le radical hydroxyle éventuellement

20 substitués pour former les radicaux suivants :

- Q-alkyle-Aa
- Q-Aa,
- Q-SO<sub>2</sub>-Aa,

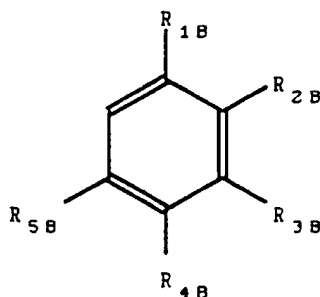
dans lesquels Q représente -O- ou -NR<sub>8</sub>- avec R<sub>8</sub> représente un  
 25 atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Aa représente un radical alkyle ou aryle éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; alkyl ; alcoxy ; cyano ; nitro ; carbamoyle ; trifluorométhyle ; trifluorométhoxy ; carboxy  
 30 libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino éventuellement substitué par un ou deux radical alkyl ; acylamino ; arylcarbonyle ; alkylcarbonyle ; pyridinyl, isoxazolyl et phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle,  
 35 alkyl, alcoxy, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié et phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano, nitro, carbonyle,

trifluorométhyle, trifluorométhoxy et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

$R_{2A}$  et  $R_{6A}$  identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux arylalkyle et arylsulfonyloxy dans lesquels le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, phényl et amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl, lesdits produits de formule ( $I_A$ ) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule ( $I_A$ ).

3) A titre de médicaments, les produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées à la revendication 1 et l'un au moins de  $R_2$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

4) A titre de médicaments, les produits de formules (I) et ( $I_A$ ) telles que définies aux revendications 1 à 3 et répondant à la formule ( $I_B$ ) :



( $I_B$ )

dans laquelle  $R_{1B}$  représente :

- l'atome d'hydrogène

- le radical formyle
- le radical méthyle, hydroxyméthyle ou méthoxyméthyle,
- le radical carboxy libre, estérifié par un radical alkyl, salifié ou amidifié en radical carbamoyle éventuellement
- 5 substitué sur le radical amino par un ou deux radicaux alkyl,
- un radical alkylcarbonyle,
- le radical C-R<sub>7A</sub>



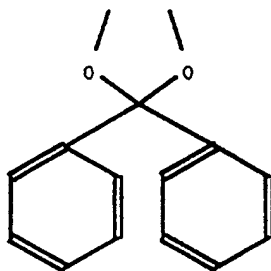
10 dans lequel R<sub>7A</sub> représente un radical alcoxy,

R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> sont tels que :

soit R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> sont identiques et représentent le radical hydroxyle,

soit R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> forment ensemble le radical :

15



20

soit R<sub>3B</sub> et R<sub>4B</sub> différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux amino et hydroxyle éventuellement

- 25 substitués par un radical choisi parmi les radicaux alkyle, phénylsulfonyl et benzyl, les radicaux alkyl et phényl étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxyle ou alcoxy et le radical phényle étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

30 R<sub>5B</sub> représente :

- i) l'atome d'hydrogène,
- ii) le radical hydroxyle éventuellement substitué en radical alcoxy ou arylsulfonyloxy dans lequel le radical aryle est choisi parmi :

- 35 - le radical phényl éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; alkyl ; alcoxy ; cyano ; nitro ; trifluorométhyle ; trifluorométhoxy ; carboxy libre, salifié,

- estérifié ou amidifié ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyl ; acylamino ; arylcarbonyle ; alkylcarbonyle ; pyridinyl, isoxazolyl et phényl eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié et phényle lui-même éventuellement substitué par les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyl, alcoxy, cyano, nitro, carbonyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy et car-
- 10 boxy libre, salifié, estérifié ou amidifié
- le radical quinolyle ;
  - le radical isoxazolyl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et thiényl ;
- 15 - le radical pyrazolyle éventuellement substitué sur un atome de carbone ou d'azote par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et les atomes d'halogène ;
- le radical thiényl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les
- 20 radicaux nitro, pyridinyl et isoxazolyl ;
- le radical naphtyl ;
- iii) le radical amino éventuellement substitué par un radical phénylsulfonyl ou benzoyl dans lesquels le radical phényl est éventuellement substitué par un radical alkyl,
- 25  $R_{2B}$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et le radical phénylsulfonyloxy dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué par un radical alkyl,
- lesdits produits de formule ( $I_B$ ) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-
- 30 bles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule ( $I_B$ ).
- 5) A titre de médicaments, les produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et
- 35  $R_6$  ont les significations indiquées à la revendication 1 et  $R_3$  et  $R_4$  identiques représentent le radical hydroxyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-

bles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

6) A titre de médicaments, les produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, répondant aux formules suivantes :

- 3-O-tosyl gallate de méthyle,
- 3-O-tosyl gallate de propyle,
- 4-méthylbenzènesulfonate de (2,3-dihydroxyphényle).

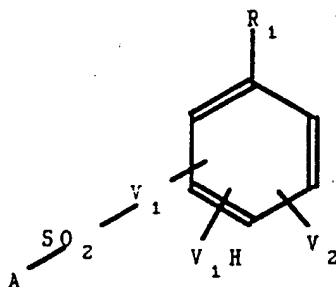
7) Produits de formule (IN) correspondant aux produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, à l'exception :

- a) des produits dans lesquels  $R_1$  représente un radical alcoxycarbonyle,  $R_2$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène,  $R_4$  représente un radical hydroxyle éventuellement substitué par un radical méthyle, alkylsulfonyl, phénylsulfonyl, phénylalkylsulfonyl et alkylphénylsulfonyl et  $R_3$  et  $R_5$  sont identiques et représentent un radical hydroxyle éventuellement substitué par le radical benzyle, alkylsulfonyl, phénylsulfonyl, phénylalkylsulfonyl, alkylphénylsulfonyl ou méthyle comprenant au moins deux substituants et b) des produits dans lesquels deux de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ , consécutifs sur le cycle qui les porte, représentent un radical hydroxyle, les deux autres de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxyle, éventuellement protégé et  $R_1$  est choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène,
  - le radical alkyl non substitué,
  - le radical formyle et
  - le radical carboxy libre ou estérifié,
- lesdits produits de formule (IN) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I<sub>N</sub>).

8) Produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I<sub>D</sub>) :

5



(ID)

10 dans laquelle R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène ou le radical carboxy libre ou estérifié, formyle, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, carbamoyle, N alkylcarbamoyle, NN-dialkylcarbamoyle, alcoxycarbothioate ou alkylcarbonyle, V<sub>1</sub> représente un  
 15 un atome d'hydrogène et A a la signification indiquée à la revendication 1, lesdits produits de formule (ID) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (ID).

9) Produits de formule (I), telle que définie aux revendications 1 à 5, dans laquelle R<sub>5</sub> représente un radical arylsulfonyloxy, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux  
 25 alkyl, alcoxy, cyano, amino, nitro, carboxy libre ou estérifié, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, phényle, pyridinyl et isoxazolyl, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec  
 30 les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

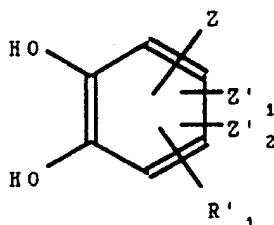
10) Les produits suivants :

- 2-(((2,3-dihydroxy 5-(méthoxycarbonyl) phényl) oxy) sulfonyl) benzoate de méthyle,
- 35 - 3,4-dihydroxy 5-(((2-(trifluorométhyle) phényl) sulfonyl) oxy) benzoate de méthyle,
- 3,4-dihydroxy 5-(((2-thiényl) sulfonyl) oxy) benzoate de méthyle.

11) Procédé de préparation des produits de formules (I<sub>N</sub>) et (I<sub>D</sub>), telles que définies aux revendications 7 à 8, caractérisé en ce que

ou bien l'on traite un polyphénol de formule (II) :

5

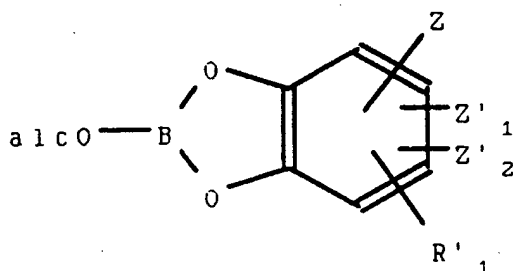


(II)

10

dans laquelle R'<sub>1</sub> a la signification indiquée aux revendications 7 à 9 pour R<sub>1</sub> dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, Z'<sub>1</sub> et Z'<sub>2</sub> représentent deux des radicaux R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> tels que définis aux revendications 7 à 9 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et Z représente un radical hydroxyle ou un atome d'hydrogène. soit par au moins deux équivalents d'une base dans des conditions aprotiques et anhydres pour obtenir le dianion correspondant, que l'on traite par un borate de trialkyle de formule (B) (Oalc)<sub>3</sub>, dans laquelle alc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :

25



(III)

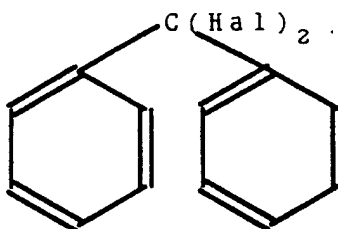
30

dans laquelle alc, R'<sub>1</sub>, Z, Z'<sub>1</sub> et Z'<sub>2</sub> sont définis comme précédemment

35 soit par le composé de formule (IV) ou (IV') :



5



(IV)

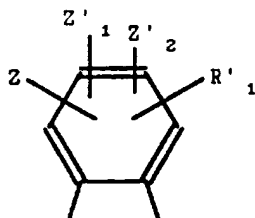


(IV')

10

dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène et n représente 1 à 2, pour obtenir le produit de formule (I<sub>2</sub>) ou (I<sub>2</sub>') :

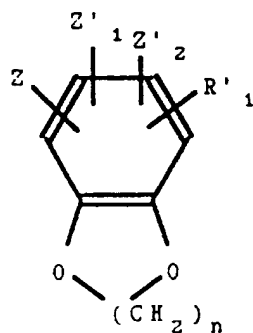
15



20

(I<sub>2</sub>)

25



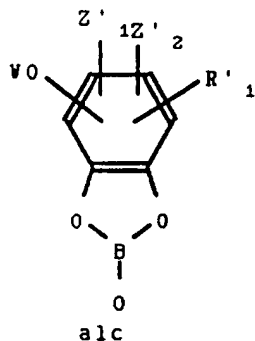
30

(I<sub>2</sub>')

35 dans lesquelles R'<sub>1</sub>, Z, Z'<sub>1</sub>, n et Z'<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formules (III), (I<sub>2</sub>) et (I<sub>2</sub>') que lorsque Z représente un radical hydroxyle l'on traite éventuellement in situ par un réactif susceptible

d'introduire un substituant W sur le radical hydroxy, pour obtenir respectivement le produit correspondant de formule (V), (I<sub>3</sub>) ou (I<sub>3'</sub>) :

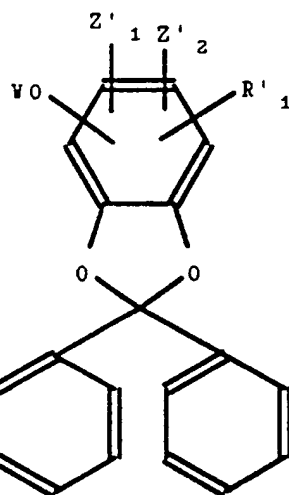
5



(V)

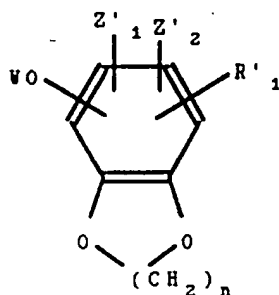
10

15

(I<sub>3</sub>)

20

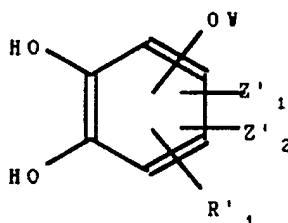
25

(I<sub>3'</sub>)

30

dans laquelle W, Z'<sub>1</sub>, Z'<sub>2</sub>, alc, n et R'<sub>1</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on peut si désiré, hydrolyser en produit de formule (I<sub>1</sub>)

5

(I<sub>1</sub>)

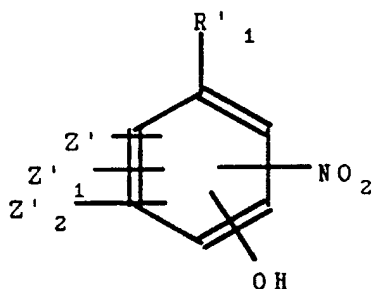
dans laquelle  $Z'_1$ ,  $Z'_2$  et  $R'_1$  ont les significations indiquées ci-dessus et W représente un substituant du radical hydroxyle,

soit par un agent salifiant pour salifier l'un des radicaux hydroxyle libre du produit de formule (II) et traiter ensuite in situ pour introduire un substituant sur le radical hydroxyle salifié, produit ainsi obtenu ou produit de formule

(II) que l'on traite éventuellement in situ pour introduire un substituant sur l'un ou, le cas échéant, plusieurs des radicaux hydroxyle libre,

ou bien l'on traite un composé de formule (VI) :

20



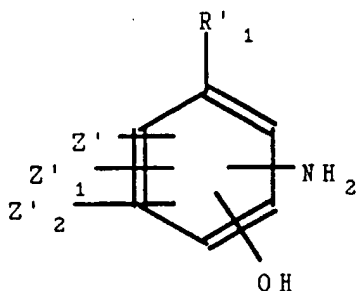
(VI)

25

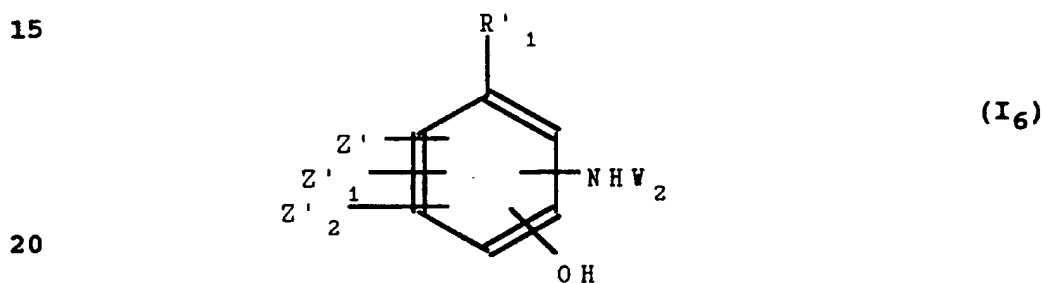
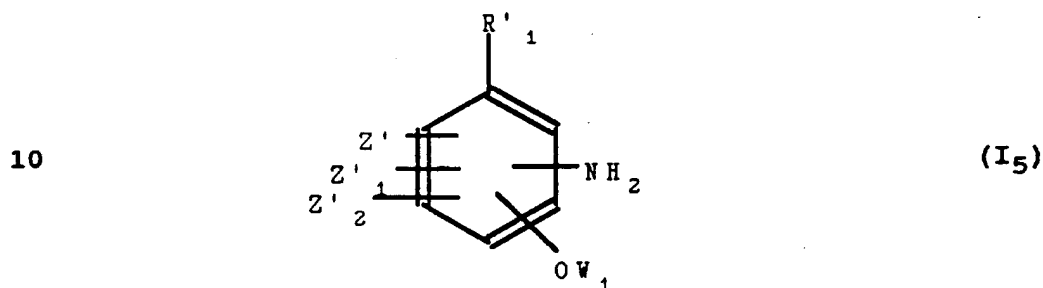
dans laquelle  $Z'$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle substitué et  $R'_1$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations indiquées ci-dessus,

par un agent réducteur pour obtenir le produit de formule (I<sub>4</sub>) :

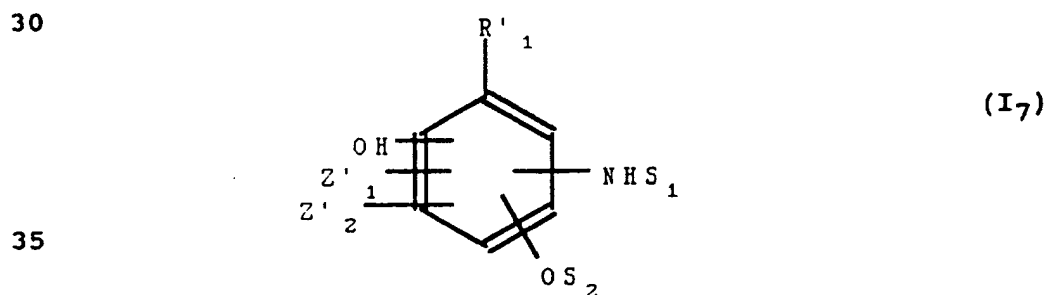
35

(I<sub>4</sub>)

dans laquelle  $R'_1$ ,  $Z'$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations indiquées ci-dessus que l'on traite éventuellement in situ pour introduire un substituant sur le radical hydroxy ou le radical amino pour obtenir les produits correspondants de 5 formule (I<sub>5</sub>) et (I<sub>6</sub>) :



dans lesquelles  $R'_1$ ,  $Z'$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations indiquées ci-dessus et  $W_1$  et  $W_2$  identiques ou différents, représentent des substituants des radicaux hydroxyle et 25 amino, produit de formule (I<sub>4</sub>), (I<sub>5</sub>), et (I<sub>6</sub>) que lorsque  $Z'$  représente un radical hydroxyle substitué l'on peut hydrolyser pour obtenir les produits de formule (I<sub>7</sub>) :



dans laquelle  $R'_1$ ,  $Z'_1$  et  $Z'_2$  ont les significations

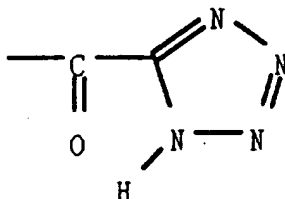
indiquées ci-dessus et  $S_1$  et  $S_2$  représentent tous les deux un atome d'hydrogène ou bien l'un un atome d'hydrogène et l'autre le substituant  $W_1$  ou  $W_2$  tel que défini ci-dessus, produits de formules  $(I_1)$ ,  $(I_2)$ ,  $(I_3)$ ,  $(I_4)$ ,  $(I_5)$ ,  $(I_6)$  et 5  $(I_7)$  qui peuvent être des produits de formule (IN) ou (ID) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (IN) ou (ID), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 10 a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,  
c) une réaction de transformation de radical hydroxyalkyle en radical alkyle,
- 15 d) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,  
e) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,  
f) une réaction de transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- 20 g) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,  
h) une réaction de réduction du radical nitro en radical amino
- 25 i) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,  
j) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- 30 k) une réaction de transformation du radical formyle en radical carboxy estérifié  
l) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,  
m) une réaction de transformation du radical carbamoyle en  
35 radical nitrile,  
n) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,  
o) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction

thioxo,

p) une réaction de transformation de fonction acide en fonction

5



- 10 q) une réaction de transformation de la fonction  $\beta$ -céto-sulfoxyde en fonction  $\alpha$ -céto thio ester,
- r) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- s) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 15 t) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formules ( $I_N$ ) et ( $I_D$ ) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 20 12) A titre de médicaments, les produits de formules ( $I_N$ ) et ( $I_D$ ) telles que définis aux revendications 7 à 10.
- 13) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis
- 25 à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 12.
- 14) Utilisation des produits de formules (I), ( $I_A$ ) et ( $I_B$ ) telles que définies aux revendications 1 à 6, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des
- 30 récepteurs de l'endothéline.
- 15) Utilisation des produits de formules ( $I_N$ ) et ( $I_D$ ) telles que définies aux revendications 7 à 10, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des récepteurs de l'endothéline.
- 35 16) Utilisation des produits de formules (I), ( $I_A$ ), ( $I_B$ ), ( $I_N$ ) et ( $I_D$ ) telles que définies aux revendications 1 à 10, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées

au traitement de l'hypertension induite par l'endothéline, de tous les spasmes vasculaires, au traitement des post-hémorragies cérébrales, des insuffisances rénales, de l'infarctus du myocarde et à la prévention des resténoses post-angioplastie.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 95/01185

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D317/46 C07C309/76 C07C309/73 C07C309/75 C07C309/77  
 C07C309/65 C07C311/21 C07C69/92 C07C233/87 C07D215/36  
 C07D261/10 C07D333/42 C07D413/04 C07D405/12 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 001 654 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) 26 September 1969 cited in the application see page 6, line 34 - page 7, line 9; example 4, page 11, lines 6, 7, 18, 19; example 5	1,3,7, 11-13
A	see examples 1-3 ---	7
X	DE,A,21 53 800 (F. HOFFMANN-LAROCHE & CO AG) 4 May 1972 see page 26, line 2 - line 7; claims; examples 9,15 --- -/--	1,3,7, 11-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 1995

Date of mailing of the international search report

- 4. 12. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 95/01185

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,23 33 643 (RIKER LABORATORIES INC) 24 January 1974 see page 14, line 7 - page 16, line 4; page 19, lines 7-12; page 20, line 14 - page 21, line 12; page 22, lines 20-25; page 24, lines 20-22; pages 25,26; examples 1-4, 6-8, 10, 12-20 ---	1,3,7, 11-13
X	DE,A,20 48 555 (BRISTOL-MYERS CO) 15 April 1971 see page 1, line 1 - page 2, line 31; preparations 2-9; table II; table III, examples 1-21, 24-29, 31 ---	1,3,7, 11-13
X	DE,A,14 93 482 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 16 January 1969 see page 8, line 7 - line 12; examples 1-4 ---	1,3,7, 11-13
X	US,A,2 407 309 (W.A. LOTT ET AL) 10 September 1946 see column 1, lines 1-8; examples 1c, 2c, 3c, 4,5b, 6, 7, 8c, 9, 10, 14-16 ---	1,3,7, 11-13
X	EP,A,0 147 114 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 3 July 1985 see claims ---	1,3,7, 11-13
X	J. ORG. CHEM., vol. 57, no. 3, 1992 pages 834-840, E.R. CIVITELLO ET AL see figure I, compounds 1a-d, 2a-d, 3a-d, 4a-d, 5b-c, 6a-d, 7a-d, 8a-d A see figure I, compounds 5a, d ---	7-9  7
X	J. ORG. CHEM., vol. 47, no. 10, 1982 pages 1884-1889, K.K. ANDERSEN ET AL see page 1884, compounds 1a-8b; page 1885, compound 13 ---	7-9
X	US,A,3 812 194 (I. STARER ET AL) 21 May 1974 see example 3 ---	7-9,11

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01185

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 47, no. 18, 1953 Columbus, Ohio, US; abstract no. 9941h, see abstract & CURRENT SCI., vol. 21, 1952 page 283 V. RAMANATHAN ET AL ---	7-9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 54, no. 24, 1989 pages 5746-5758, M.A. WEIDNER-WELLS ET AL see figure IX, compounds 49-52 ---	7,9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 49, no. 26, 1984 pages 5243-5246, R.I. DUCLOS JR ET AL see page 5244, column 2; page 5245 ---	7,9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 46, no. 21, 1981 pages 4292-4294, L. CASTEDO ET AL see figure II, compound 2a; figure III, compounds 5a, b ---	7,9
X	FR,A,2 358 389 (LABAZ SA) 10 February 1978 see examples 1-9 ---	7,11
X	EP,A,0 000 035 (MERCK & CO INC) 20 December 1978 see examples 1A-C ---	7,11
X	J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS I, 1983 pages 1925-1928, M.D. BACHI ET AL see page 1926, column 2, compounds 6,7, 9 ---	7,11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 3, 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 26095u, see abstract & JP,A,04 046 175 (FUJI SHASHIN FILM KK) & DATABASE REGISTRY (STN), see RN: 115685-07-9 ---	7,11

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No  
PCT/FR 95/01185

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 1, 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 2848q, &amp; ZH. ORG. KHIM., vol. 3, no. 2, 1967 pages 381-384, D.O. MYSYK ET AL &amp; DATABASE REGISTRY (STN), voir RN: 15148-27-3; 15148-29-5; 15148-28-4; 15148-31-9; 15148-30-8; 15148-33-1; 15148-32-0; 15148-35-3; 15148-34-2; 15148-37-5; 15148-36-4; 15148-50-2; 15148-38-6</p> <p style="text-align: center;">---</p>	7,11
A	<p>EP,A,0 569 193 (E.R. SQUIBB &amp; SONS INC) 10 November 1993 see claims</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,13,14, 16
A	<p>EP,A,0 491 600 (ROUSSEL-UCLAF) 24 June 1992 cited in the application see the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	7,11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 95/01185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
FR-A-2001654	26-09-69	BE-A-	727979	06-08-69
		DE-A-	1902583	28-08-69
		NL-A-	6818531	12-08-69
		US-A-	3622610	23-11-71
		US-A-	3766245	16-10-73
-----				
DE-A-2153800	04-05-72	CH-A-	562199	30-05-75
		AU-B-	461826	05-06-75
		AU-B-	3331871	15-03-73
		BE-A-	774678	02-05-72
		CA-A-	996131	31-08-76
		FR-A, B	2111942	09-06-72
		GB-A-	1347375	27-02-74
		NL-A-	7114948	03-05-72
		SE-A-	7506820	13-06-75
		SE-A-	7506821	13-06-75
		US-A-	3859331	07-01-75
-----				
DE-A-2333643	24-01-74	US-A-	3840597	08-10-74
		AT-A, B	332862	25-10-76
		AT-B-	330740	12-07-76
		AU-B-	5758673	09-01-75
		BE-A-	801812	02-01-74
		CA-A-	1009663	03-05-77
		CH-A-	585705	15-03-77
		CH-A-	586667	15-04-77
		FR-A, B	2190460	01-02-74
		GB-A-	1435755	12-05-76
		JP-A-	57140712	31-08-82
		JP-C-	1202851	25-04-84
		JP-A-	57136560	23-08-82
		JP-B-	58035989	05-08-83
		JP-C-	1221342	26-07-84
		JP-A-	49042640	22-04-74
		JP-B-	58050984	14-11-83
		JP-C-	1265131	27-05-85
		JP-A-	59031755	20-02-84
		JP-B-	59044311	29-10-84
		NL-A-	7308661	07-01-74
		OA-A-	4433	15-03-80

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2333643		SE-B- 417089	23-02-81
DE-A-2048555	15-04-71	BE-A- 757005 CH-A- 570368 FR-A- 2070107 GB-A- 1331469 NL-A- 7014293 US-A- 3660487	02-04-71 15-12-75 10-09-71 26-09-73 06-04-71 02-05-72
DE-A-1493482	16-01-69	BE-A- 681864 CH-A- 471072 CH-A- 473765 CH-A- 473766 CH-A- 473767 FR-M- 5706 FR-A- 1481598 GB-A- 1136549 NL-A- 6607489	30-11-66 15-04-69 15-06-69 15-06-69 15-06-69 15-01-68 18-08-67 02-12-66
US-A-2407309	10-09-46	NONE	
EP-A-147114	03-07-85	US-A- 4507320 AU-B- 565667 AU-B- 3532484 CA-A- 1212959 JP-A- 60139664	26-03-85 24-09-87 13-06-85 21-10-86 24-07-85
US-A-3812194	21-05-74	NONE	
FR-A-2358389	10-02-78	BE-A- 856618 CH-A- 626334 DE-A- 2731454 GB-A- 1541959 JP-A- 53037640 NL-A- 7707418 SE-A- 7708184 US-A- 4134909	09-01-78 13-11-81 19-01-78 14-03-79 06-04-78 17-01-78 16-01-78 16-01-79
EP-A-35	20-12-78	US-A- 4401676 JP-A- 54003036	30-08-83 11-01-79

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 95/01185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-569193	10-11-93	AU-B- 3838293	11-11-93
		CN-A- 1084515	30-03-94
		HU-A- 65751	28-07-94
		JP-A- 6049046	22-02-94
		NZ-A- 247440	27-04-95
		PL-A- 298828	27-12-93
		ZA-A- 9302914	12-11-93
-----			
EP-A-491600	24-06-92	FR-A- 2670484	19-06-92
		JP-A- 4295444	20-10-92
		US-A- 5198571	30-03-93
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : Internationale No  
PCT/FR 95/01185

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D317/46 C07C309/76 C07C309/73 C07C309/75 C07C309/77  
C07C309/65 C07C311/21 C07C69/92 C07C233/87 C07D215/36  
C07D261/10 C07D333/42 C07D413/04 C07D405/12 C07D413/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR,A,2 001 654 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) 26 Septembre 1969 cité dans la demande voir page 6, ligne 34 - page 7, ligne 9; exemple 4, page 11, lignes 6, 7, 18, 19; exemple 5	1,3,7, 11-13
A	voir exemples 1-3 ---	7
X	DE,A,21 53 800 (F. HOFFMANN-LAROCHE & CO AG) 4 Mai 1972 voir page 26, ligne 2 - ligne 7; revendications; exemples 9,15 ---	1,3,7, 11-13
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Novembre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 4. 12. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Amsterdam, L

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. e Internationale No  
PCT/FR 95/01185

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE,A,23 33 643 (RIKER LABORATORIES INC) 24 Janvier 1974 voir page 14, ligne 7 - page 16, ligne 4; page 19, lignes 7-12; page 20, ligne 14 - page 21, ligne 12; page 22, lignes 20-25; page 24, lignes 20-22; pages 25, 26; exemples 1-4, 6-8, 10, 12-20 ---	1,3,7, 11-13
X	DE,A,20 48 555 (BRISTOL-MYERS CO) 15 Avril 1971 voir page 1, ligne 1 - page 2, ligne 31; préparations 2-9; tableau II; tableau III, exemples 1-21, 24-29, 31 ---	1,3,7, 11-13
X	DE,A,14 93 482 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 16 Janvier 1969 voir page 8, ligne 7 - ligne 12; exemples 1-4 ---	1,3,7, 11-13
X	US,A,2 407 309 (W.A. LOTT ET AL) 10 Septembre 1946 voir colonne 1, lignes 1-8; exemples 1c, 2c, 3c, 4, 5b, 6, 7, 8c, 9, 10, 14-16 ---	1,3,7, 11-13
X	EP,A,0 147 114 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 3 Juillet 1985 voir revendications ---	1,3,7, 11-13
X	J. ORG. CHEM., vol. 57, no. 3, 1992 pages 834-840, E.R. CIVITELLO ET AL voir schéma I, composés 1a-d, 2a-d, 3a-d, 4a-d, 5b-c, 6a-d, 7a-d, 8a-d voir schéma I, composés 5a,d ---	7-9
A		7
X	J. ORG. CHEM., vol. 47, no. 10, 1982 pages 1884-1889, K.K. ANDERSEN ET AL voir page 1884, composés 1a-8b; page 1885, composé 13 ---	7-9
X	US,A,3 812 194 (I. STARER ET AL) 21 Mai 1974 voir exemple 3 ---	7-9,11
	-/--	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No  
PCT/FR 95/01185

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 47, no. 18, 1953 Columbus, Ohio, US; abstract no. 9941h, voir abrégé & CURRENT SCI., vol. 21, 1952 page 283 V. RAMANATHAN ET AL ---	7-9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 54, no. 24, 1989 pages 5746-5758, M.A. WEIDNER-WELLS ET AL voir schéma IX, composés 49-52 ---	7,9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 49, no. 26, 1984 pages 5243-5246, R.I. DUCLOS JR ET AL voir page 5244, colonne 2; page 5245 ---	7,9,11
X	J. ORG. CHEM., vol. 46, no. 21, 1981 pages 4292-4294, L. CASTEDO ET AL voir schéma II, composé 2a; schéma III, composés 5a,b ---	7,9
X	FR,A,2 358 389 (LABAZ SA) 10 Février 1978 voir exemples 1-9 ---	7,11
X	EP,A,0 000 035 (MERCK & CO INC) 20 Décembre 1978 voir exemples 1A-C ---	7,11
X	J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS I, 1983 pages 1925-1928, M.D. BACHI ET AL voir page 1926, colonne 2, composés 6, 7, 9 ---	7,11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 3, 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 26095u, voir abrégé & JP,A,04 046 175 (FUJI SHASHIN FILM KK) & DATABASE REGISTRY (STN), voir RN: 115685-07-9 ---	7,11

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des. Internationale No  
PCT/FR 95/01185

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 1, 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 2848q, &amp; ZH. ORG. KHIM., vol. 3, no. 2, 1967 pages 381-384, D.D. MYSYK ET AL &amp; DATABASE REGISTRY (STN), voir RN: 15148-27-3; 15148-29-5; 15148-28-4; 15148-31-9; 15148-30-8; 15148-33-1; 15148-32-0; 15148-35-3; 15148-34-2; 15148-37-5; 15148-36-4; 15148-50-2; 15148-38-6</p> <p style="text-align: center;">---</p>	7,11
A	<p>EP,A,O 569 193 (E.R. SQUIBB &amp; SONS INC) 10 Novembre 1993 voir revendications</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,13,14, 16
A	<p>EP,A,O 491 600 (ROUSSEL-UCLAF) 24 Juin 1992 cité dans la demande voir le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	7,11

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Union Internationale No

PCT/FR 95/01185

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2001654	26-09-69	BE-A- 727979	06-08-69
		DE-A- 1902583	28-08-69
		NL-A- 6818531	12-08-69
		US-A- 3622610	23-11-71
		US-A- 3766245	16-10-73
-----			
DE-A-2153800	04-05-72	CH-A- 562199	30-05-75
		AU-B- 461826	05-06-75
		AU-B- 3331871	15-03-73
		BE-A- 774678	02-05-72
		CA-A- 996131	31-08-76
		FR-A, B 2111942	09-06-72
		GB-A- 1347375	27-02-74
		NL-A- 7114948	03-05-72
		SE-A- 7506820	13-06-75
		SE-A- 7506821	13-06-75
		US-A- 3859331	07-01-75
-----			
DE-A-2333643	24-01-74	US-A- 3840597	08-10-74
		AT-A, B 332862	25-10-76
		AT-B- 330740	12-07-76
		AU-B- 5758673	09-01-75
		BE-A- 801812	02-01-74
		CA-A- 1009663	03-05-77
		CH-A- 585705	15-03-77
		CH-A- 586667	15-04-77
		FR-A, B 2190460	01-02-74
		GB-A- 1435755	12-05-76
		JP-A- 57140712	31-08-82
		JP-C- 1202851	25-04-84
		JP-A- 57136560	23-08-82
		JP-B- 58035989	05-08-83
		JP-C- 1221342	26-07-84
		JP-A- 49042640	22-04-74
		JP-B- 58050984	14-11-83
		JP-C- 1265131	27-05-85
		JP-A- 59031755	20-02-84
		JP-B- 59044311	29-10-84
		NL-A- 7308661	07-01-74
		OA-A- 4433	15-03-80

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. e Internationale No  
PCT/FR 95/01185

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)	Date de publication
DE-A-2333643		SE-B- 417089	23-02-81
DE-A-2048555	15-04-71	BE-A- 757005 CH-A- 570368 FR-A- 2070107 GB-A- 1331469 NL-A- 7014293 US-A- 3660487	02-04-71 15-12-75 10-09-71 26-09-73 06-04-71 02-05-72
DE-A-1493482	16-01-69	BE-A- 681864 CH-A- 471072 CH-A- 473765 CH-A- 473766 CH-A- 473767 FR-M- 5706 FR-A- 1481598 GB-A- 1136549 NL-A- 6607489	30-11-66 15-04-69 15-06-69 15-06-69 15-06-69 15-01-68 18-08-67 02-12-66
US-A-2407309	10-09-46	AUCUN	
EP-A-147114	03-07-85	US-A- 4507320 AU-B- 565667 AU-B- 3532484 CA-A- 1212959 JP-A- 60139664	26-03-85 24-09-87 13-06-85 21-10-86 24-07-85
US-A-3812194	21-05-74	AUCUN	
FR-A-2358389	10-02-78	BE-A- 856618 CH-A- 626334 DE-A- 2731454 GB-A- 1541959 JP-A- 53037640 NL-A- 7707418 SE-A- 7708184 US-A- 4134909	09-01-78 13-11-81 19-01-78 14-03-79 06-04-78 17-01-78 16-01-78 16-01-79
EP-A-35	20-12-78	US-A- 4401676 JP-A- 54003036	30-08-83 11-01-79

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Union Internationale No  
PCT/FR 95/01185

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-569193	10-11-93	AU-B-	3838293	11-11-93
		CN-A-	1084515	30-03-94
		HU-A-	65751	28-07-94
		JP-A-	6049046	22-02-94
		NZ-A-	247440	27-04-95
		PL-A-	298828	27-12-93
		ZA-A-	9302914	12-11-93
-----				
EP-A-491600	24-06-92	FR-A-	2670484	19-06-92
		JP-A-	4295444	20-10-92
		US-A-	5198571	30-03-93
-----				